Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung moderner Kurznarkotika auf Herzarbeit, -leistung, -zeitvolumen, Blutdruck, Gefäßwiderstand und Pulsfrequenz

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Karin Maas

und

Hans-Joachim Kluck

Saarbrücken

1974

Aus der Abteilung für klinisch-experimentelle Chirurgie
der Universität des Saarlandes
(Professor Dr. med. G. Harbauer)

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung moderner Kurznarkotika auf Herzarbeit, -leistung, -zeitvolumen, Blutdruck, Gefäßwiderstand und Pulsfrequenz

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1974

vorgelegt von
Karin Maas
geb. am 31.7.1947 in Saarbrücken
und
Hans-Joachim Kluck
geb. am 3.11.1948 in Bonn

Dekan: Professor Dr. med. G. A. Jutzler

Referenten: Professor Dr. med. G. Harbauer
Professor Dr. med. K. Hutschenreuter

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 30. 10. 1974

I N H A L T

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Epontol^{R}	1
2. Fragestellung	4
3. Methodik	5
3.1. Versuchsanordnung	5
3.2. Datensammlung	7
4. Ergebnisse	9
5. Tabellen und Zeichnungen Epontol^{R}	10
6. Diskussion	25
6.1. Veränderungen im großen Kreislauf nach Epontol^{R}-Applikation	25
6.2. Veränderungen im Lungenkreislauf nach Epontol^{R}-Applikation	30
7. Schlußfolgerung	32
8. Zusammenfassung	33
1. Einleitung	36
1.1. Brevimytal-Na^{R}	36
2. Fragestellung	39
3. Methodik	39
3.1. Versuchsanordnung	39
3.2. Datensammlung	4o
4. Ergebnisse	4o

Seite

5. Tabellen und Zeichnungen Brevimytal-Na^{R} und Ketanest^{R} 41

6. Diskussion 55

6. 1. Pulsfrequenz 55

6. 2. Blutdruck 55

6. 3. Drucke im rechten und linken Vorhof 56

6. 4. HZV 56

6. 5. Widerstand großer Kreislauf 57

6. 6. Leistung linker Ventrikel 57

6. 7. Pulmonalarterieller Druck 57

6. 8. Gefäßwiderstand im kleinen Kreislauf 58

6. 9. Leistung rechter Ventrikel 58

6.1o. Schlagarbeit 59

7. Schlußfolgerung 59

8. Zusammenfassung 6o

9. Vergleichende Schlußbetrachtung über die Nebenwirkungen der Kurznarkotika Epontol^{R}, Brevimytal-Na^{R} und Ketanest^{R} auf Herz und Kreislauf 62

Literatur 67

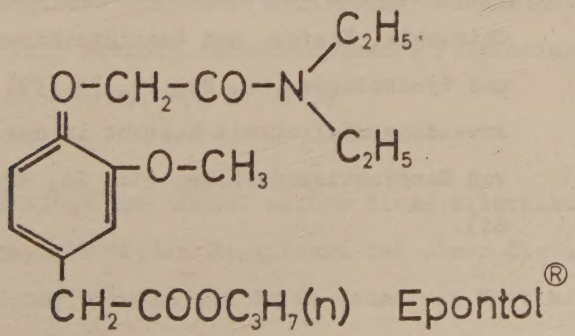
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung moderner Kurznarkotika auf Herzarbeit, -leistung, -zeitvolumen, Blutdruck, Gefäßwiderstand und Pulsfrequenz

1. Einleitung

Unter dem Begriff Kurznarkotika werden Pharmaka unterschiedlicher chemischer Struktur zusammengefaßt. Gemeinsam ist ihnen rasches Einsetzen und rasches Abklingen der narkotischen Wirkung.

1.1. Epontol^{R}

Bayer Leverkusen entwickelte 1964 das barbituratfreie Phenylessigsäurederivat Propanidid (Epontol^{R}),



das sich durch raschen und vollständigen Abbau in narkotisch unwirksame Metaboliten und ihre schnelle Ausscheidung auszeichnet (1o, 26, 34, 37, 5o, 68, 69). Im allgemeinen sind die Patienten rund 3o min nach Narkosebeginn wieder im Besitz ausreichenden Kritik- und Reaktionsvermögens (22, 23, 24, 53) und verfügen über Straßen- und Verkehrstüchtigkeit (2o, 23, 34). LOENICKE und Mitarbeiter (8) und LANGREHR (37) halten die Patienten erst 1 - 2 Stunden nach Narkosebeginn für straßenfähig. HOFFMEISTER sah bei elektroenzephalographischen Untersuchungen an Katzen und Kaninchen nach Propanidid keine postnarkotische Erholungsphase (3o). Weitere Vorzüge sind die geringe Toxizität (23, 39) und das Fehlen von Nebenwirkungen bei zeitlich ausreichender und für den Eingriff genügender Analgesie (23). Damit eignet sich Propanidid besonders für kurz dauernde Eingriffe der kleinen Chirurgie, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Urologie und Gynäkologie (2o, 22, 27, 37, 39). Eine weitere Anwendungsmöglichkeit besteht in der Einleitung von Kombinationsnarkosen (1o, 2o, 32, 37, 39, 52, 61).

Bei den meisten narkotisierenden Substanzen ist

mit Nebenwirkungen auf Herz und Kreislauf zu rechnen. Bei rasch wirkenden Substanzen treten diese Nebenwirkungen konsequenterweise abrupt ein. Es liegen klinische Berichte vor, daß es nach Gaben von Kurznarkotika zu Zwischenfällen aufgrund von Kreislaufstörungen, -versagen oder allergischen Reaktionen kam (6, 5, 25, 4o, 47, 61, 71).

Nach der Injektion des Phenylessigsäurederivates Propanidid wird bei Tierexperimenten und klinischer Anwendung folgendes beschrieben:

1. Kardiale Symptome: Frequenzanstieg oder -abnahme, Zunahme des HZV und Herzindex, Absinken des Blutdrucks in der Initialphase, Abnahme des Schlagvolumens, des peripheren Widerstandes und der mittleren Kreislaufzeit (9, 1o, 17, 19, 2o, 22, 23, 24, 27, 28, 31, 32, 37, 5o, 57, 68).
2. Allergische Symptome: Hautrötung, Quaddelbildung, zum Teil Atemnot, Bronchospasmus, Pulslosigkeit (2, 6, 15, 25, 47, 61, 71).

Nach DOENICKE und LORENZ sollen diese allergischen oder anaphylaktoiden Reaktionen auf einer Histaminfreisetzung beruhen und durch Gaben von Kortikosteroiden und Antihistaminika aufgehoben werden (11, 46). Es besteht eine Abhängigkeit zwischen

Injektionsgeschwindigkeit und Histaminfreisetzung, bei schneller Injektion finden sich höhere Histaminwerte als bei langsamer Applikation (45).

In neuerer Zeit wird zur Vermeidung der verschiedentlich beobachteten unangenehmen Nebenwirkungen die langsame Injektion empfohlen (6, 15, 26, 39). WIRTH, DANNEMANN et al. und HARRFELDT empfehlen bei Allergikern die Prämedikation mit einem Antihistaminikum (6, 25, 69).

2. Fragestellung

Es war die Aufgabe gestellt, die Kreislaufwirkungen des Kurznarkotikums Propanidid bei

a) s c h n e l l e r Injektion,
b) s c h n e l l e r Injektion nach Vorgabe des Antihistaminikums T a v e g i l ® (Sandoz),
c) l a n g s a m e r Injektion

tierexperimentell zu testen.

Geprüft werden sollten die Wirkungen auf den arteriellen Mitteldruck (P_{Ao}), den Druck in der A. pulmonalis (P_{pulm}), Pulsfrequenz, Herzzeitvolumen (HZV), Widerstand im großen und kleinen Kreislauf, Leistung und Schlagarbeit des rechten

und linken Herzens.

3. Methodik

3.1. Versuchsanordnung

3.1.1. Versuchstiere:

Augenscheinlich gesunde erwachsene Bastardhunde im Gewicht von 1o,5 - 13 kg ohne Geschlechts- und Rassenauswahl. Für die schnelle Applikation standen 4 Versuchstiere zur Verfügung, für die schnelle Injektion nach Tavegil^{R}-Vorgabe und die langsame Gabe von Epontol^{R} jeweils 3 Tiere.

3.1.2. Narkose:

Thiopental-Na^{R} 3o mg/kg; endotracheale Intubation; Lachgas-Sauerstoff (2,5 : 1 l/min) im halbgeschlossenen System; Während der Präparation Halothan^{R} (o,5 - 1 Vol%), danach Fortführung der Lachgas-Sauerstoff-Analgesie ohne Zusatz von Halothan^{R}. Kontrollierte intermittierend positive Druckbeatmung (1 l/min/3 kg) (Draeger-Pulmomat).

3.1.3. Operation:

Rückenlagerung; mediane Thorakotomie; breite Perikardspaltung; Anlegen des Meßkopfes eines elektromagnetischen Flowmeters (Medicon) um die Aortenwurzel. Kanülierung beider Vorhöfe (direkt) und der A. pulmonalis (Eingang durch den rechten Ventrikel)

mit Kunststoffkathetern. Kanülierung der A. und V. femoralis; der arterielle Katheter wurde bis in die Aorta abdominalis vorgeschoben. Zur Abnahme der EKG-Standardableitungen wurden an den vier Extremitäten proximal Nadelelektroden angelegt. Blutverluste wurden bei Bedarf durch Infusion von Macrodex^{R} oder durch Transfusion von ACD-Hundeblutkonserven ersetzt.

3.1.4. Epontol^{R}-Applikation:

Wenn etwa 5o min nach Abschalten der Zufuhr von Halothan^{R} deutliche Lidreflexe und beginnende Spontanbewegungen das Abklingen der chirurgischen Narkose erkennen ließen und der Kreislauf stabil war, erfolgte die Injektion des Kurznarkotikums. Die Injektionen wurden jeweils über den Kunststoffkatheter in die V. femoralis vorgenommen.

3.1.5. Dosierung und Injektionsgeschwindigkeit des Kurznarkotikums Propanidid bei:

a) s c h n e l l e r Injektion: 1o mg/kg in 1o sec
b) s c h n e l l e r Injektion nach Vorgabe von 2 Ampullen T a v e g i l ^{R}: 1o mg/kg in 1o sec
c) l a n g s a m e r Injektion: 1o mg/kg in 45 sec.

Bei der Dosierung gingen wir von der vom Hersteller für den Menschen empfohlenen oberen Grenzdosis aus.

3.2. Datensammlung

3.2.1. Messung und Registrierung:

Der abdominelle Aortendruck wurde über den Katheter in der A. femoralis mittels eines photosensitiven Druckelementes (Schwarzer), der pulmonalarterielle Druck mittels eines strain-gauge-Manometers (Statham) aufgenommen. Die Vorhofdrucke wurden über Steigrohre direkt gemessen. Der Nullpunkt für alle Druckmessungen lag 8 cm über Op-Tischhöhe. Extremitäten-EKG, HZV (gemessen an der Aortenwurzel), Aortendruck und Pulmonalisdruck wurden simultan auf einem Mehrkanalschreiber (Schwarzer) registriert.

3.2.2. Eichung:

Die Druckaufnehmer für Aorten- und Pulmonalisdruck wurden vor und nach jedem Versuch direkt mit einem Quecksilbermanometer geeicht. Eichungen des elektromagnetischen Flowmeters wurden vor und nach Ende der Versuchsserie durch eine kalibrierte Rollenpumpe mit Hundecitratblut an einem exzidierten Aortenstück in vitro vorgenommen.

3.2.3. Datenauswertung:

Arterieller und pulmonalarterieller Mitteldruck wurden errechnet nach:

$$\bar{P}_m = \frac{(P_{syst} - P_{diast})}{2} \text{ mmHg} \quad (21)$$

Die Pulsfrequenz wurde aus dem Extremitäten-EKG ermittelt.

Gefäßwiderstand großer Kreislauf:

$$R = \frac{\bar{P}_{Ao} - \bar{P}_{ad}}{HZV/kg} \quad \frac{mmHg}{ml/(min \times kg)}$$

Gefäßwiderstand kleiner Kreislauf:

$$R = \frac{\bar{P}_{pulm} - \bar{P}_{as}}{HZV/kg} \quad \frac{mmHg}{ml/(min \times kg)}$$

Leistung linker Ventrikel:

$$\frac{(\bar{P}_{Ao} - \bar{P}_{ad}) \times HZV}{kg} \quad \frac{mmHg \times ml/min}{kg} \quad (18)$$

Leistung rechter Ventrikel:

$$\frac{(\bar{P}_{pulm} - \bar{P}_{as}) \times HZV}{kg} \quad \frac{mmHg \times ml/min}{kg}$$

Schlagarbeit linker Ventrikel:

$$\frac{(\bar{P}_{Ao} - \bar{P}_{ad}) \times Schlagvolumen}{kg} \quad \frac{mmHg \times ml/min \times n}{kg}$$

Schlagarbeit rechter Ventrikel:

$$\frac{(\bar{P}_{pulm} - \bar{P}_{as}) \times Schlagvolumen}{kg} \quad \frac{mmHg \times ml/min \times n}{kg}$$

Für die Berechnungen stand ein elektronischer Tischrechner (Olivetti programma 101) zur Verfügung.

4. Ergebnisse

Die prozentualen Veränderungen der Herz- und Kreislaufparameter in den ersten 10 Minuten nach Epontol^{R}-Applikation in drei verschiedenen Modifikationen (3.1.5., S. 6) sind in den nachfolgenden Tabellen in Prozent des Ausgangswertes zusammengestellt. Die Zahlen stellen jeweils das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) $\pm$ 1 Standardabweichung des Mittelwertes (S.E. = $s_{\bar{x}}$) dar. Zur besseren Übersicht sind die Veränderungen auf Seite 1o - 24 graphisch wiedergegeben. Auf jeder Graphik ist der mittlere Ausgangswert ($\triangleq$ 1oo %) vermerkt. In Tabellen und Graphiken bezeichnet der Zeitpunkt 0 jeweils den Wert vor der Injektion des Kurznarkotikums ($\triangleq$ 1oo %).

5. Tabellen und Zeichnungen Epontol®

Epontol® (schnelle Injektion) (N = 4)	0 $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$			37,3 ± 5,3 sec $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	2 min $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	5 min $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	10 min $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$
Pulsfrequenz	100 %	137,0 ± 7,1	n	96,5 ± 6,6 %	102,0 ± 7,8 %	101,4 ± 8,5 %	96,0 ± 11,2 %
P_{Ao}	100 %	118,8 ± 3,2	mmHg	59,2 ± 4,6	89,0 ± 9,7	89,1 ± 12,0	46,8 ± 2,7
$P_{A.\ pulmonalis}$	100 %	28,8 ± 4,7	mmHg	78,8 ± 7,4	102,0 ± 11,0	113,1 ± 18,2	125,0 ± 8,3
P_{As}	100 %	10,9 ± 1,5	mmHg	100,0 ± 4,8	116,6 ± 8,7	104,4 ± 8,7	68,1 ± 15,8
P_{Ad}	100 %	6,7 ± 1,0	mmHg	113,6 ± 7,8	114,3 ± 10,9	109,9 ± 5,7	96,5 ± 2,8
HMV	100 %	94,5 ± 9,3	ml/min x kg	98,3 ± 8,0	91,5 ± 4,8	94,4 ± 2,4	79,0 ± 3,5
Gefäßwiderstand großer Kreislauf	100 %	1,2 ± 0,2	$\frac{\text{mmHg}}{\text{ml/min x kg}}$	57,2 ± 5,0	94,5 ± 10,5	88,3 ± 11,5	56,0 ± 2,9
Gefäßwiderstand kleiner Kreislauf	100 %	0,2 ± 0,06	$\frac{\text{mmHg}}{\text{ml/min x kg}}$	65,3 ± 5,8	103,5 ± 12,0	132,0 ± 30,0	225,3 ± 15,8
Leistung linker Ventrikel	100 %	10170,5 ±994,1	$\frac{\text{mmHg x ml/min}}{\text{kg}}$	54,9 ± 7,9	79,9 ± 12,0	77,2 ± 5,8	35,4 ± 3,6
Leistung rechter Ventrikel	100 %	2006,8 ±333,8	$\frac{\text{mmHg x ml/min}}{\text{kg}}$	68,3 ± 15,9	91,0 ± 21,6	109,9 ± 26,3	107,3 ± 4,0
Schlagarbeit linker Ventrikel	100 %	76,0 ± 11,2	$\frac{\text{mmHg x ml/min x n}}{\text{kg}}$	58,4 ± 10,1	82,2 ± 16,2	78,4 ± 10,7	37,2 ± 1,9
Schlagarbeit rechter Ventrikel	100 %	14,9 ± 2,9	$\frac{\text{mmHg x ml/min x n}}{\text{kg}}$	73,3 ± 18,4	93,9 ± 25,1	111,2 ± 28,9	114,1 ± 17,4

Epontol^{R} (nach Tavegil^{R}) (N = 3)		0 $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$			4e,e $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	2 min $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	5 min $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	1o min $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$
Pulsfrequenz	1oo %	126,7	± 11,4	n	97,4 ± 3,3 %	1oo,o ± 8,6 %	1oo,4 ± 6,2 %	1o2,4 ± 2,3 %
P_{Ao}	1oo %	1o3,3	± 3,3	mmHg	63,o ± 3,5	1o1,7 ± 13,o	116,5 ± 6,2	115,o ± 5,o
$P_{A.\ pulmonalis}$	1oo %	26,7	± 1,7	mmHg	86,7 ± 6,7	93,3 ± 6,7	1oo,o ± 2,1	1oo,o ± 2,1
P_{As}	1oo %	8,1	± o,7	mmHg	1o4,2 ± 1,7	117,9 ± 2,8	1o8,8 ± 3,7	1oo,o ± 4,8
P_{Ad}	1oo %	8,1	± o,6	mmHg	117,3 ± 3,7	123,6 ± 5,9	1o7,1 ± 2,7	1o1,3 ± 3,7
MZV	1oo %	81,5	± 1o,o	ml/min x kg	82,9 ± 11,o	88,7 ± 2,4	93,8 ± 4,4	93,7 ± 2,3
Gef$\ddot{\text{W}}$iderstand großer Kreislauf	1oo %	1,o6	± o,4	$\frac{\text{mmHg}}{\text{ml/min x kg}}$	7o,8 ± 7,2	11o,7 ± 15,8	125,3 ± 2,6	12o,5 ± 1o,7
Gef$\ddot{\text{W}}$iderstand kleiner Kreislauf	1oo %	o,2	± o,o5	$\frac{\text{mmHg}}{\text{ml/min x kg}}$	98,1 ± 12,1	93,4 ± 7,8	1o3,8 ± 6,o	1o6,8 ± 4,8
Leistung linker Ventrikel	1oo %	6157,7	± 126o,9	$\frac{\text{mmHg x ml/min}}{\text{kg}}$	48,7 ± 8,7	88,6 ± 15,o	11o,7 ± 11,o	1o9,9 ± 3,9
Leistung rechter Ventrikel	1oo %	1592,7	± 74,9	$\frac{\text{mmHg x ml/min}}{\text{kg}}$	64,5 ± 14,6	74,9 ± 13,1	91,6 ± 4,6	93,8 ± 1,7
Schlagarbeit linker Ventrikel	1oo %	4,8	± 6,9	$\frac{\text{mmHg x ml/min x n}}{\text{kg}}$	5o,6 ± 1o,9	9o,4 ± 17,o	11o,1 ± 5,8	1o7,3 ± 4,2
Schlagarbeit rechter Ventrikel	1oo %	12,8	± 1,5	$\frac{\text{mmHg x ml/min x n}}{\text{kg}}$	67,2 ± 17,o	77,4 ± 17,7	91,3 ± 2,8	91,4 ± 2,7

Mpentol^{R} (langsame Injektion) (N = 3)	0 $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$			59,0 ± 8,0 sec $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	2 min $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	5 min $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	10 min $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$
Pulsfrequenz	100 % ±	140,7 ± 1,8	n	96,3 ± 4,2 %	90,2 ± 7,7 %	87,8 ± 3,7 %	85,9 ± 4,4 %
P_{Ao}	100 % ±	130,8 ± 5,8	mmHg	82,3 ± 6,1	101,9 ± 7,4	107,5 ± 4,2	91,9 ± 8,7
$P_{A.\ pulmonalis}$	100 % ±	16,0 ± 1,0	mmHg	122,2 ± 11,1	121,5 ± 6,5	113,3 ± 6,7	106,7 ± 6,7
P_{As}	100 % ±	8,4 ± 0,7	mmHg	100,0 ± 2,8	109,1 ± 2,7	97,2 ± 4,9	94,4 ± 3,7
P_{Ad}	100 % ±	4,3 ± 0,3	mmHg	103,7 ± 3,8	103,4 ± 3,9	99,6 ± 3,9	94,3 ± 4,7
HZV	100 % ±	76,7 ± 2,6	ml/min x kg	116,6 ± 4,2	129,4 ± 9,2	98,5 ± 5,1	95,9 ± 2,8
Gefäßwiderstand großer Kreislauf	100 % ±	1,6 ± 0,02	$\frac{mmHg}{ml/min \times kg}$	69,9 ± 3,7	79,6 ± 9,0	110,3 ± 8,9	96,0 ± 9,7
Gefäßwiderstand kleiner Kreislauf	100 % ±	0,1 ± 0,01	$\frac{mmHg}{ml/min \times kg}$	121,4 ± 20,8	115,1 ± 17,2	131,5 ± 13,8	134,0 ± 16,6
Leistung linker Ventrikel	100 % ±	9356,3 ± 757,4	$\frac{mmHg \times ml/min}{kg}$	95,1 ± 10,6	130,9 ± 11,1	106,1 ± 4,2	88,3 ± 8,7
Leistung rechter Ventrikel	100 % ±	891,0 ± 79,3	$\frac{mmHg \times ml/min}{kg}$	144,7 ± 16,4	175,1 ± 21,4	118,2 ± 14,3	109,7 ± 10,9
Schlagarbeit linker Ventrikel	100 % ±	66,7 ± 6,2	$\frac{mmHg \times ml/min \times n}{kg}$	98,5 ± 8,0	144,9 ± 6,0	121,1 ± 5,5	103,7 ± 12,1
Schlagarbeit rechter Ventrikel	100 % ±	6,3 ± 0,5	$\frac{mmHg \times ml/min \times n}{kg}$	149,9 ± 14,6	194,5 ± 20,8	133,8 ± 11,1	127,8 ± 11,4

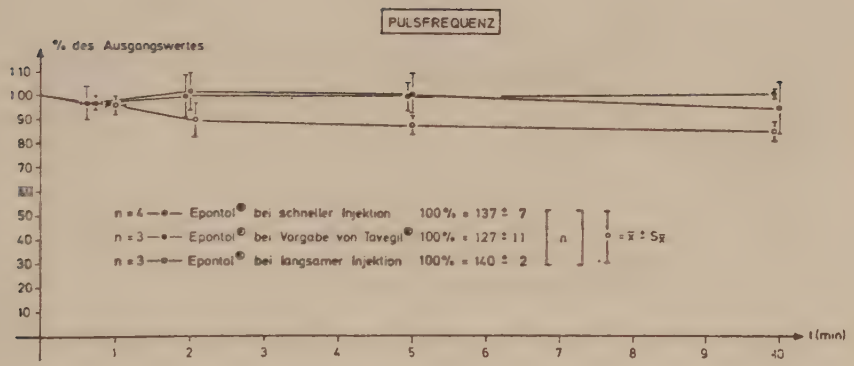


Abb. 1
Die Pulsfrequenz sank nach allen Modifikationen der Epontol^{R}-Injektion (10 mg/kg) im Mittel initial geringfügig ab. Nach s c h n e l l e r Applikation (10 sec.) mit und ohne T a v e g i l ^{R}-Vorgabe (4 mg) war sie bereits nach 2 min wieder in den Ausgangsbereich zurückgekehrt, nach l a n g s a m e r Applikation (45 sec) lag sie auch nach 10 min noch geringfügig unter dem Ausgangswert.

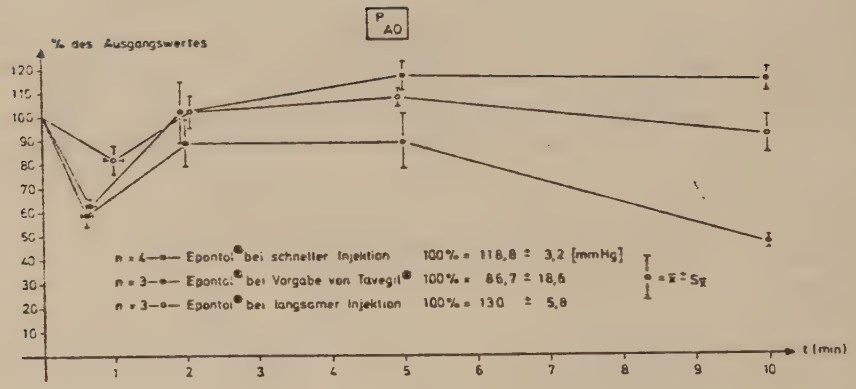


Abb. 2

Innerhalb der 1. min nach s c h n e l l e r Applikation von Epontol® kam es mit und ohne T a v e g i l ®-Vorgabe zu einer markanten Senkung des mittleren arteriellen Blutdrucks. Nach l a n g s a m e r Injektion von Epontol® war der Blutdruckabfall geringer. Nach T a v e g i l ®-Vorgabe und nach l a n g s a m e r Injektion war der Blutdruck 2 min nach der Epontol®-Gabe wieder zum Ausgangswert zurückgekehrt und blieb bis zur 10. min stabil. Nach s c h n e l l e r Injektion wurde der Ausgangspunkt nicht mehr erreicht; von der 5. min an fiel der Druck stetig über die gesamte Beobachtungsdauer ab.

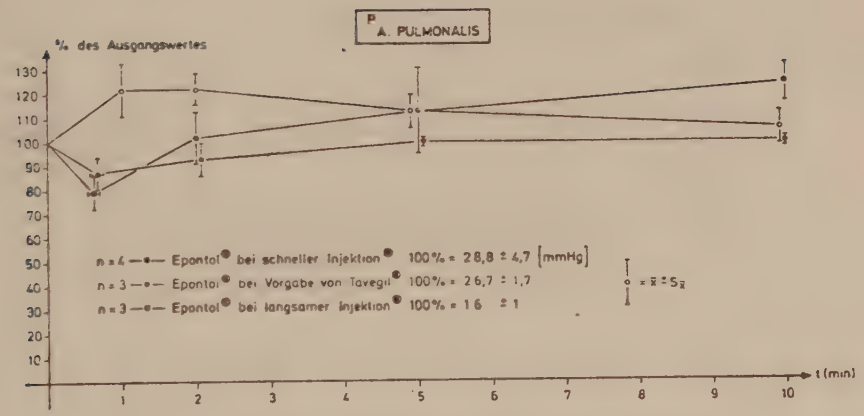


Abb. 3
Der Druck in der Pulmonalarterie fiel unmittelbar nach s c h n e l l e r Epontol^{R}-Injektion deutlich, nach s c h n e l l e r Applikation nach T a v e g i l ^{R}-Vorgabe geringer ab und stieg nach l a n g s a m e r Epontol^{R}-Injektion deutlich an. Bis zur 10. min nach der Injektion hatten sich die pulmonalarteriellen Drucke nach T a v e g i l ^{R}-Vorgabe und nach l a n g s a m e r Injektion wieder normalisiert, nach s c h n e l l e r Applikation war der Ausgangswert überschritten.

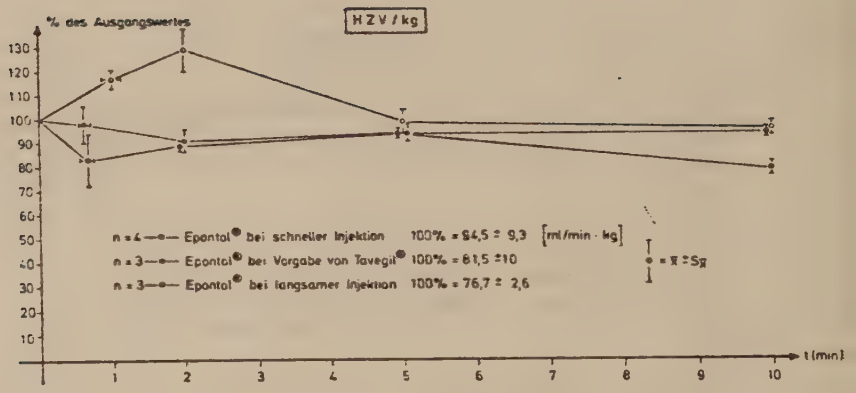


Abb. 4

Das HZV fiel nach s c h n e l l e r Epontol^{R}-Injektion bis zum Ende der 2. min mäßig ab, hielt sich auf diesem Niveau bis zur 5. min und sank dann allmählich wieder bis zur 10. min. Nach T a v e g i l ^{R}-Vorgabe kam es innerhalb der 1. min zu einem deutlicheren Rückgang des HZV und danach zu einem allmählichen Wiederanstieg bis knapp unterhalb des Ausgangswertes nach 10 min. Nach l a n g s a m e r Epontol^{R}-Injektion stieg das HZV in den ersten 2 min deutlich an, kehrte bis zum Ende der 5. min in den Ausgangsbereich zurück und hielt sich dort bis zum Ende der 10. min.

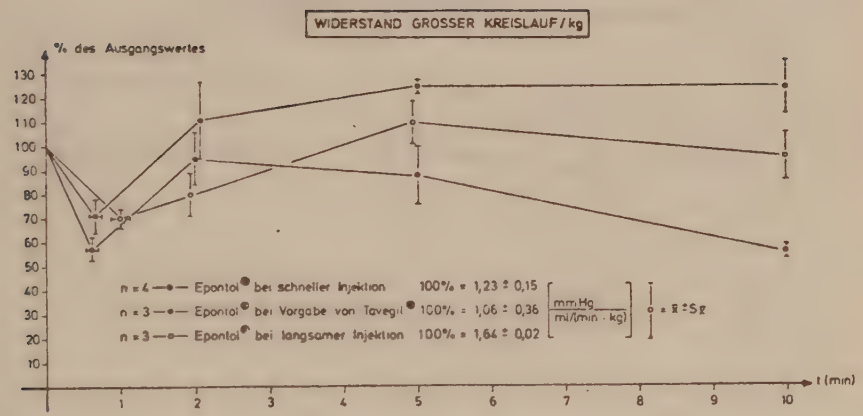


Abb. 5

Der Widerstand im großen Kreislauf sank nach allen drei Applikationsarten innerhalb der 1. min deutlich. Nach s c h n e l l e r Applikation stieg der Widerstand bis zum Ende der 2. min wieder in den Ausgangsbereich an, fiel aber dann kontinuierlich bis zum Ende der 10. min unter diesen. Nach T a v e g i l ^{R} -Vorgabe überstieg der Widerstand bis zum Ende der 2. min bereits den Ausgangswert und stieg dann während der Beobachtungsdauer noch geringfügig weiter. Nach l a n g s a m e r Applikation kam es nach dem initialen Abfall bis zur 5. min zur Rückkehr in den Ausgangsbereich mit nachfolgender Stabilisierung.

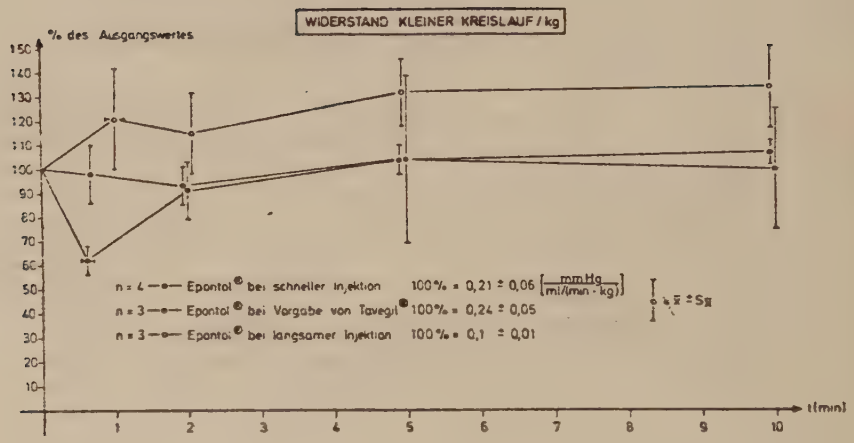


Abb. 6

Bei der Berechnung des Lungenwiderstandes fiel die starke Streuung der Einzelwerte auf. Der Widerstand im kleinen Kreislauf sank in der 1. min nach s c h n e l l e r Epontol®-Gabe markant ab, kehrte bis zur 5. min in den Ausgangsbereich zurück und stabilisierte sich dort. Nach T a v e g i l ®-Vorgabe fiel der Widerstand bis zum Ende der 2. min geringfügig und hatte sich nach 5 min wieder normalisiert. Nach l a n g s a m e r Injektion stieg der Lungenwiderstand bis zum Ende der 1. min deutlich an und blieb bis zum Ende der Beobachtungsperiode über dem Ausgangsniveau.

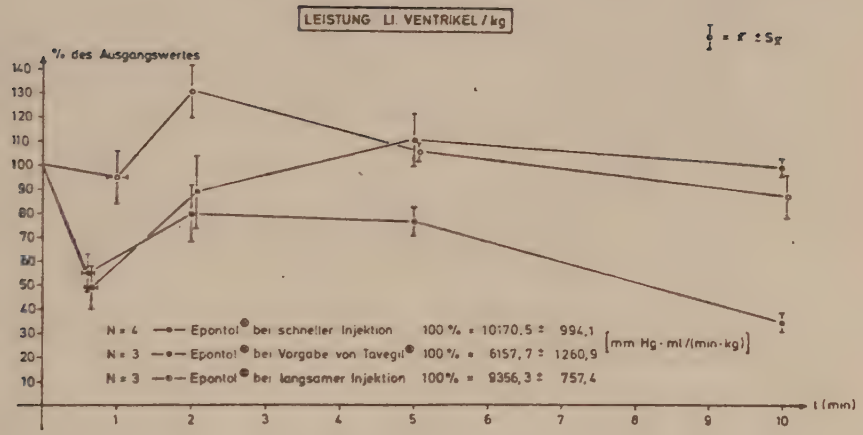


Abb. 7

Die Leistung des linken Herzens sank nach der schnellen Epontol®-Injektion mit oder ohne Tavegil®-Vorgabe innerhalb der 1. min markant ab. Ohne Tavegil®-Prämedikation kam es bis zum Ende der 2. min zu einer partiellen Erholung, danach bis zum Ende der 10. min zu einem weiteren, sehr deutlichen Abfall. Nach Tavegil®-Vorgabe erholte sich die Herzleistung bis zum Ende der 2. min weitgehend, hatte nach 5 min den Ausgangswert erreicht und stabilisierte sich dort. Nach langsamer Injektion war bis zum Ende der 1. min kein Abfall der Leistung des linken Ventrikels zu registrieren. Bis zum Ende der 2. min kam es dagegen zu einer beträchtlichen Leistungssteigerung, danach zu einer allmählichen Rückkehr in den Ausgangsbereich.

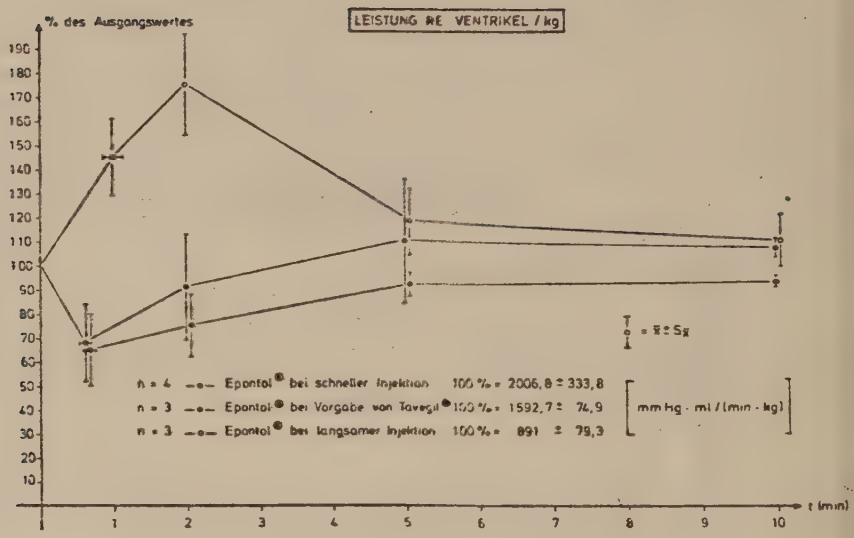


Abb. 8

Die Leistung des rechten Ventrikels fiel nach s c h n e l l e r Epontol^{R}-Injektion mit und ohne T a v e g i l ^{R}-Vorgabe initial markant ab. Sie kehrte ohne T a v e g i l ^{R}-Vorgabe bis zum Ende der 5. min zum Ausgangswert zurück und blieb dann stabil. Nach T a v e g i l ^{R}-Vorgabe war die Rückkehr zum Ausgangswert bis zum Ende der 1o. min trotz allmählich ansteigender Tendenz noch nicht vollständig. Nach l a n g s a m e r Injektion stieg die Leistung des rechten Herzens bis zur 2. min markant an und kehrte bis zum Ende der 1o. min zum Ausgangsbereich zurück.

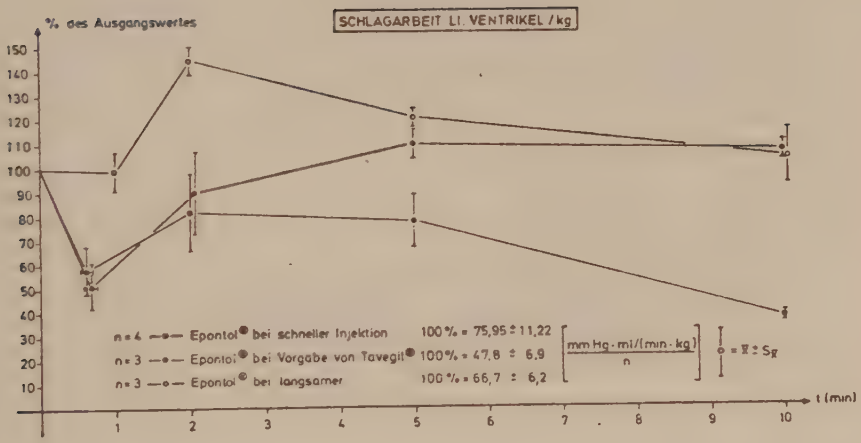


Abb. 9

Die Schlagarbeit des linken Ventrikels nahm nach s c h n e l l e r Epontol^{R}-Injektion mit oder ohne T a v e g i l ^{R}-Vorgabe initial markant ab, stieg bis zum Ende der 2. min nur mäßig an und fiel dann allmählich und kontinuierlich ab bis zum Ende der Beobachtungsperiode. Nach T a v e g i l ^{R}-Vorgabe folgte dem initialen Abfall ein allmählicher Wiederanstieg in den Ausgangsbereich, der bereits bis zur 5. min wieder abgeschlossen war. Nach l a n g s a m e r Epontol^{R}-Injektion stieg die Schlagarbeit bis zum Ende der 2. min deutlich an und kehrte dann bis zum Ende der 1o. min allmählich in den Ausgangsbereich zurück.

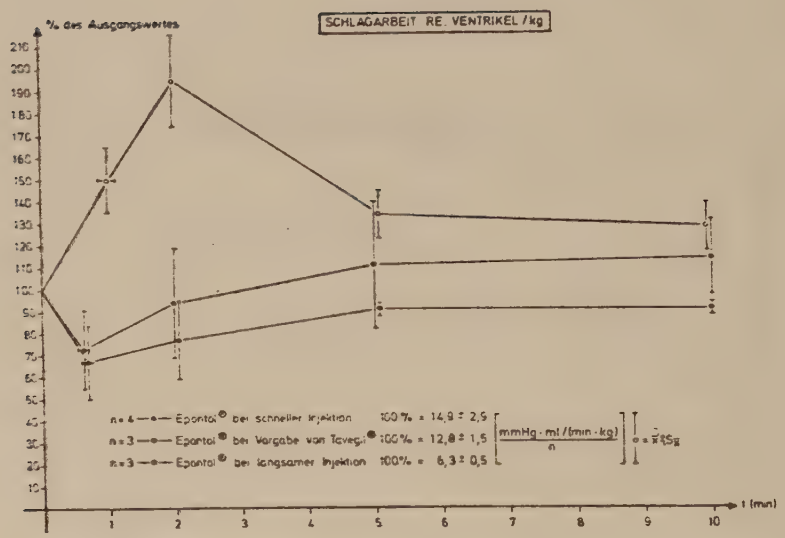


Abb. 10

Die Schlagarbeit des rechten Ventrikels sank nach s c h n e l l e r Epontol®-Injektion mit oder ohne T a v e g i l®-Vorgabe innerhalb der 1. min deutlich, kehrte ohne T a v e g i l®-Vorgabe bis zum Ende der 5. min allmählich in den Ausgangsbereich zurück und blieb unter langsamem Wiederanstieg unterhalb des Ausgangswertes. Nach l a n g s a m e r Injektion nahm die Schlagarbeit des rechten Ventrikels bis zum Ende der 2. min stark zu, sank dann ab, war aber bis zum Ende der 10. min noch nicht ganz zum Ausgangswert zurückgekehrt.

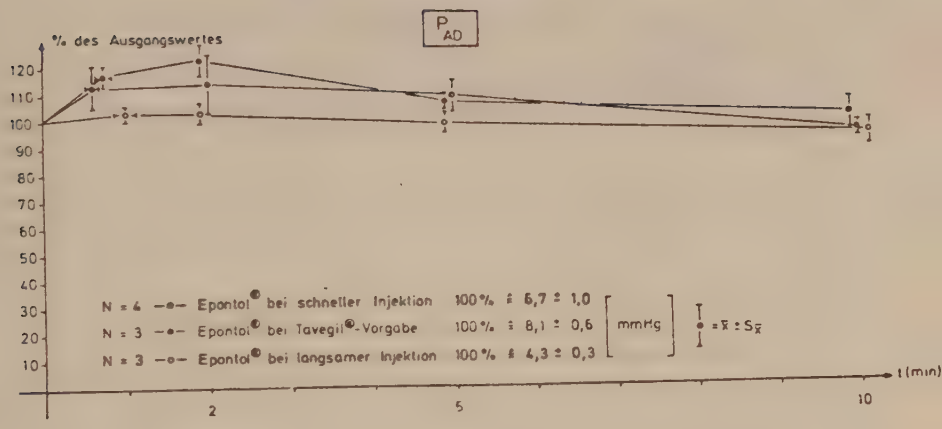


Abb. 11
Der Druck im rechten Vorhof stieg unmittelbar nach s c h n e l l e r Injektion von Epontol^{R} geringfügig, nach Injektion unter T a v e g i l ^{R} -Vorgabe mäßig an. 10 min nach s c h n e l l e r Applikation war er zum Ausgangswert zurückgekehrt, nach Injektion unter T a v e g i l ^{R} -Prämedikation lag er geringfügig darüber. Nach l a n g s a m e r Injektion kam es zu keiner Änderung des rechten Vorhofdrucks.

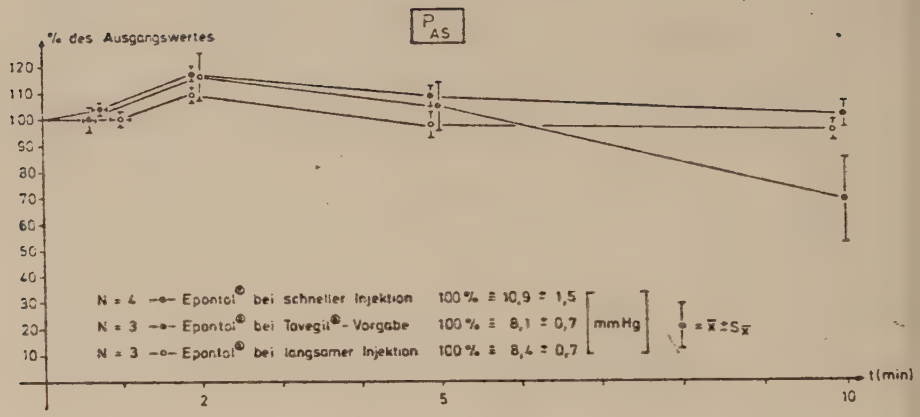


Abb. 12

Der Druck im linken Vorhof stieg in den ersten 2 min nach allen Applikationsarten geringfügig an. Bis zum Ende der 10. min hatte er sich nach T a v e g i l ® -Vorgabe und l a n g s a m e r Injektion wieder im Ausgangsbereich stabilisiert, nach s c h n e l l e r Injektion sank er bis zum Ende der 10. min deutlich unter das Ausgangsniveau.

6. Diskussion

Da die Meßmethoden der Voruntersucher ebenso wie die von ihnen angewandten Dosierungen uneinheitlich sind und zum Teil auch von den von uns angewandten Meßtechniken differieren, ist es schwierig unsere Ergebnisse mit denen anderer Autoren zu vergleichen.

6.1. Veränderungen im großen Kreislauf nach Epontol^{R}-Applikation

6.1.1. Pulsfrequenz

In unseren Versuchen zeigte die Pulsfrequenz nach allen Epontol^{R}-Applikationsarten die geringsten Veränderungen von allen beobachteten Kreislaufparametern. Die von den meisten Autoren berichtete Zunahme der Pulsfrequenz (4, 7, 9, 1o, 17, 22, 24, 28, 32, 37, 5o, 54, 58, 6o), die nach LANGREHR (37) auf einer vorübergehenden Desensibilisierung kardiovaskulärer Barorezeptoren aufgrund der lokalanästhetischen Wirkung von Propanidid (36) beruht, sahen wir nur in wenigen Einzelfällen nach s c h n e l l e r Injektion mit oder ohne Vorgabe von T a v e g i l^{R}. Nach l a n g s a m e r Injektion kam es regelmässig zu einem geringen Frequenzabfall. Auch WIRTH und HOFFMEISTER (68) fanden am Hund bei mittelschneller Injektion einen geringfügigen Rückgang der Pulsfrequenz.

6.1.2. Aortendruck, HZV, Gefäßwiderstand, Herzleistung, Druck im linken und rechten Vorhof

Diese Parameter sind voneinander unmittelbar abhängig und sollen zusammen diskutiert werden.
Über Veränderungen des HZV nach Epontol^{R} liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. SPIESS und DOENICKE (9), LANGREHR (37) und WIRTH und HOFFMEISTER (68) sahen einen Anstieg des HMV nach der s c h n e l l e n Injektion. DANNEMANN et al. (7), SCHORER und MORLOCK (58) und SOGA und BEER (6o) konnten nach der l a n g s a m e n Injektion von Propanidid eine initiale Zunahme beobachten. Dagegen stellten DROST et al. (13, 14) nach l a n g s a m e r Gabe von Propanidid bei Tierexperimenten im Mittel einen Abfall des HZV fest, wobei sie auf die Unterschiedlichkeit der Einzelergebnisse hinwiesen. SANKAWA (54) berichtete nach l a n g s a m e r Injektion bei Versuchen an Hunden von einem initialen Abfall des Herzzeitvolumens, dann innerhalb der ersten 2 min p.i. von einem deutlichen Anstieg über den Ausgangswert. BEER und SOGA (4) fanden bei Untersuchungen am Menschen eine Senkung des HZV in der Initialphase nach l a n g s a m e r Injektion von Epontol^{R}.
Die Unterschiedlichkeit der Beobachtungen über das HZV ist nicht unbedingt überraschend.

1. Basisnarkose und Meßmethoden sind uneinheitlich.
2. Das HZV ist die Resultante mehrerer Einzelfaktoren:
   - arterielle Widerstandsabnahme bewirkt bei gleichbleibender Herzleistung eine Zunahme des HZV
   - venöse Gefäßdilatation bedingt geringeren Rückfluß zum Herzen und damit Verminderung des HZV
   - Verminderung der Herzleistungsfähigkeit bewirkt ebenfalls HZV-Abnahme.

   Kommen nun mehrere Faktoren zusammen, sind je nach ihrer Ausprägung unterschiedliche Auswirkungen auf den Kreislauf zu erwarten. In unseren Versuchen nahm initial der Widerstand im großen Kreislauf bei allen Applikationsarten ab, wie auch von anderen Autoren beobachtet (4, 7, 9, 5o, 54). Daraus ergab sich bei allen Applikationsarten eine initiale ausgiebige Senkung des Aortendrucks, zumal bei s c h n e l l e r Injektion mit oder ohne T a v e g i l ® - Prämedikation trotz steigender Vorhofdrucke das HZV mäßig absank. Hier ist eine echte Verminderung der Herzleistungsfähigkeit zu vermuten. Auch nach SOGA und BEER ist die Kreislaufdepression im wesentlichen durch eine Abnahme der myokardialen Inotropie bedingt (59).

Die Vorgabe des Antihistaminikums T a v e g i l R konnte die initialen Herz- und Kreislaufveränderungen nicht verhindern. Schon DOENICKE und LORENZ wiesen daraufhin, daß Antihistaminika die durch Epontol R-Injektion induzierte Histaminausschüttung nicht blokkieren können, da man sie nicht in ausreichenden Dosen applizieren kann (11). HARRFELDT ist der Meinung, daß Epontol bei Vorgabe eines Antihistaminikums seine Vorzüge als Kurznarkotikum geradezu verliert (24).

Es ist bemerkenswert, daß nach l a n g s a m e r Injektion in der Initialphase eine deutliche Zunahme des HZV eintrat. Bei dieser Applikationsart war das linke Herz zu einer echten Leistungssteigerung fähig. Bei der gleichzeitigen ausgiebigen Senkung des Gefäßwiderstandes konnte der Aortendruck zwar nicht vollständig stabilisiert werden, doch war der Druckabfall weniger ausgiebig als nach s c h n e l l e r Injektion mit oder ohne T a v e g i l R-Vorgabe.
10 min nach Epontol R-Injektion unter T a v e g i l R-Prämedikation und nach l a n g s a m e r Applikation hatte sich die Leistung des linken Ventrikels weitgehend normalisiert, ebenso der Widerstand im großen Kreislauf nach l a n g s a m e r Injektion von Epontol R. Nach T a v e g i l R-Vor-

gabe lag der Widerstand sogar über dem Ausgangswert. Damit ergab sich nach l a n g s a m e r Epontol^{R}-Injektion ein normalisierter, nach T a v e g i l ^{R}-Vorgabe ein leicht erhöhter Aortendruck.
Grundsätzlich anders war das Verhalten der Kreislaufparameter gegen Ende der Beobachtungsphase nach s c h n e l l e r Epontol^{R}-Injektion. Der Widerstand im großen Kreislauf stieg nach dem initialen Abfall kurzfristig etwas an und sank dann kontinuierlich ab. Das HZV zeigte langsam sinkende Tendenz. Daraus resultierte nach kurzfristiger Erholung eine stetige Abnahme des Aortendrucks. Hier ist zu beachten, daß auch der Druck im linken Vorhof kontinuierlich abfiel und schließlich deutlich unter dem Kontrollwert lag.
Wir stellen zur Diskussion, daß durch Histaminfreisetzung, die bei s c h n e l l e r Injektion am ausgeprägtesten ist (45), eine Dilatation des Niederdrucksystems vorgelegen haben könnte. Damit würde die starke Verminderung der Leistung des linken Ventrikels nicht ausschließlich auf einer Abnahme der Leistungsfähigkeit, sondern zusätzlich auf einer Reduktion der überhaupt möglichen Arbeit beruhen.

6.1.3. Schlagarbeit linker Ventrikel

Die Schlagarbeit des linken Herzens veränderte sich nach Epontol^{R}-Injektion bei den geringen Pulsfre-

quenzschwankungen praktisch parallel zur Leistung und bedarf keiner eigenen Diskussion.

6.2. Veränderungen im Lungenkreislauf nach Epontol^{R}-Applikation

6.2.1. Gefäßwiderstand kleiner Kreislauf, pulmonalarterieller Druck

Der pulmonale Gefäßwiderstand sank bei s c h n e l l e r Injektion initial deutlich ab. Bei gleichzeitiger Verminderung des HZV ergab sich damit eine vorübergehende Drucksenkung in der A. pulmonalis. Im weiteren Verlauf war eine stetige Druckzunahme im linken Vorhof auffällig. Daraus errechnete sich eine extreme Widerstandssteigerung im kleinen bei gleichzeitiger Widerstandsverminderung im großen Kreislauf. Eine Drucksteigerung im Pulmonalkreislauf ist bereits von anderen Untersuchern beschrieben (1, 33), sie wurde auf Histaminausschüttung bezogen (33). Damit lassen sich alle beobachteten sekundären Kreislaufveränderungen nach s c h n e l l e r Epontol^{R}-Gabe auf eine protrahierte Histaminwirkung zurückführen.

Nach T a v e g i l ^{R}-Prämedikation sanken Druck und Widerstand im Lungenkreislauf nur kurzzeitig geringfügig ab und normalisierten sich bald wieder. Das spricht für eine Wirksamkeit des Antihistaminikums.

Bei l a n g s a m e r Epontol^{R}-Applikation fehlte die initiale Drucksenkung im kleinen Kreislauf völlig, statt dessen kam es zu einem mäßigen Druckanstieg. Da bei dieser Applikationsart auch eine initiale Steigerung des HZV beobachtet wurde, errechnete sich von Beginn eine mäßige Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf, die bis zum Ende der Beobachtungsperiode erhalten blieb. Wir interpretieren dies mit einer protrahierten Histaminwirkung, die jedoch im Vergleich zu der bei s c h n e l l e r Injektion wesentlich geringer ausgeprägt war (11).

6.2.2. Leistung rechter Ventrikel

Die Leistung des rechten Ventrikels verminderte sich nach s c h n e l l e r Injektion mit und ohne T a v e g i l ^{R}-Vorgabe zunächst beträchtlich, um dann allmählich wieder anzusteigen. Da in der Initialphase bei diesen Applikationsarten auch die Drucke im rechten Vorhof stiegen und trotz Widerstandsverminderung im kleinen Kreislauf eine Zunahme des HZV ausblieb, vermuten wir, daß es sich, ebenso wie beim linken Ventrikel, um eine initiale Verminderung der Leistungsfähigkeit handelt. Bei l a n g s a m e r Injektion stiegen in der Initialphase die Drucke im rechten Vorhof nicht, das HZV erhöhte sich trotz Widerstandszunahme im kleinen Kreislauf: es zeigte sich eine echte ausgiebige

Leistungssteigerung des rechten Ventrikels.

6.2.3. Schlagarbeit rechter Ventrikel

Auch beim rechten Herzen variierte die Schlagarbeit parallel zu der Minutenleistung, so daß eine gesonderte Diskussion entfallen kann.

7. Schlußfolgerung

Aufgrund unserer Ergebnisse, die teilweise wie auch bei anderen Untersuchungen starke Streuungen und uneinheitliche Tendenzen aufweisen, kommen wir zu folgendem Schluß:

In Versuchen an Hunden führte die s c h n e l l e Injektion von Propanidid zu ausgeprägter kardialer Depression und zu abrupten Veränderungen im peripheren Kreislauf. Die Vorgabe des Antihistaminikums T a v e g i l ® beeinflußte diese Veränderungen mäßig. Bei der l a n g s a m e n Applikation von Epontol® waren Herz- und Kreislaufdepression am geringsten.

Soweit aus derartigen tierexperimentellen Ergebnissen überhaupt ein Schluß für die Klinik gezogen werden darf, erscheint eine s c h n e l l e Injektion von Epontol® mit oder ohne T a v e g i l ®-Prämedikation nicht ratsam, doch führt auch eine

l a n g s a m e Applikation zu deutlichen Veränderungen der Herzkreislaufparameter.

8. Zusammenfassung

Die Nebenwirkungen des Kurznarkotikums Propanidid (Epontol^{R}) auf Herz und Kreislauf wurden an Hunden untersucht. Es wurden verglichen die Veränderungen

a) bei s c h n e l l e r intravenöser Injektion
b) bei s c h n e l l e r intravenöser Injektion nach Vorgabe des Antihistaminikums T a v e g i l ^{R}
c) bei l a n g s a m e r Injektion.

Pulsfrequenz, Blutdruck in Aorta, A. pulmonalis und beiden Vorhöfen und das HZV wurden registriert, Leistung und Schlagarbeit des linken und rechten Herzens und der Widerstand im großen und kleinen Kreislauf errechnet.

Die Pulsfrequenz änderte sich nur wenig. Im übrigen wurden beobachtet

- Senkung des A o r t e n d r u c k s nach allen Applikationsarten
- Steigerung des r e c h t e n V o r h o f - d r u c k s nach s c h n e l l e r Epontol^{R}-Injektion mit und ohne T a v e g i l ^{R}-Vorgabe

- Steigerung des linken Vorhofdrucks nach allen Applikationsarten, nach schneller Injektion gefolgt von Drucksenkung
- Abnahme des HZV nach schneller Injektion und nach Tavegil R-Vorgabe, Zunahme nach langsamer Injektion
- Abnahme des Gefäßwiderstandes im großen Kreislauf, protrahiert bei schneller Injektion, kurzzeitig bei Tavegil R-Vorgabe und nach langsamer Injektion
- Abnahme der Leistung des linken Herzens, am ausgeprägtesten nach schneller Injektion, geringer nach Tavegil R-Vorgabe; nach langsamer Injektion kam es zu einer Leistungssteigerung
- Abnahme des Lungenarteriendrucks bei schneller Injektion und nach Tavegil R-Vorgabe, Drucksteigerung nach langsamer Injektion
- Abnahme des Gefäßwiderstandes im kleinen Kreislauf gefolgt von extremer Erhöhung bei schneller Injektion; geringe Widerstandsabnahme bei Tavegil R-Vorgabe, mäßige Steigerung nach

l a n g s a m e r Injektion

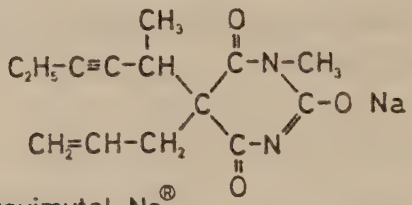
- Verminderung der L e i s t u n g des r e c h t e n H e r z e n s nach s c h n e l l e r Injektion von Epontol[R] und bei T a v e g i l [R]-Vorgabe. Leistungssteigerung nach l a n g s a m e r Injektion.

Nach s c h n e l l e r Injektion waren die meisten deprimierenden Nebenwirkungen auf Herz und Kreislauf am stärksten ausgeprägt und/oder dauerten am längsten. Nach T a v e g i l [R]-Vorgabe erschienen sie vergleichsweise gemildert, nach l a n g s a m e r Injektion waren sie am geringsten.

Die deutlichen Nebenwirkungen von Epontol^{R} auf Herz und Kreislauf haben uns veranlaßt, zwei neuere auf dem Markt befindliche Kurznarkotika unter gleichen Bedingungen zu überprüfen. Zur Untersuchung kamen das Kurznarkotikum Brevimytal-Na^{R} (Eli Lilly GmbH) sowie Ketanest^{R} (Parke, Davis & Co.).

1. Einleitung

1.1. Brevimytal-Na^{R} (alpha-(±)-5-Allyl-1-methyl-5-(1-methyl-2-pentinyl)-barbitursäure)

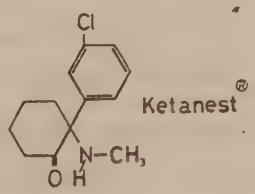


Brevimytal-Na®

ist ein Barbitursäurederivat, das sich von den Thiobarbituraten durch das Fehlen von Schwefel im Molekül und zwei ungesättigte Reste am C5-Atom, eine olefinische und eine azetylenische Bindung unterscheidet. LEHMANN et al. (43) führten zwischen 1961 und 1965 über 10 000 Kurznarkosen mit Methohexital-Na durch, von denen sie 600 einer genauen Betrachtung unterzogen. Dabei befriedigte das

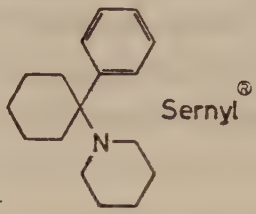
Mittel durch seinen raschen Wirkungseintritt, die sehr kurze Wirkungsdauer und die rasche Erholung. Auch DUNDEE und MOORE (16) äußerten sich in einer klinischen Studie lobend über die rasche und vollständige Erholung nach der Brevimytal-Na-Applikation. In klinisch-neurologischen Tests waren die Patienten spätestens 3o min nach Methohexital-Na-Gabe unauffällig. Eine Gewöhnung mit der Notwendigkeit der Dosissteigerung bei wiederholten Narkosen konnte nicht beobachtet werden. An unangenehmen Nebenwirkungen sahen LEHMANN et al. relativ oft Singultus und Muskelzittern sowie in 7 % aller Fälle euphorische oder depressive Zustände in der postnarkotischen Phase. Der häufigste aller Nebeneffekte bestand in 37 % aller Fälle in einer kurzen Apnoe im Initialstadium der Narkose (43).

1.2. Ketanest^{R} (2-(o-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon-HCl), 1964 erstmals am Menschen angewendet (41), das



1966 von CORSSEN et al. (5) in die klinische Praxis eingeführt wurde, ist eine Weiterentwicklung des

Sernyl^{R} (1-(1-Phenylcyclohexyl)-piperidin), welches vor allem



wegen der bei seiner Anwendung nicht selten beobachteten Halluzinationen in der Aufwachphase nicht befriedigen konnte. Die psychischen Nebenwirkungen dieser Substanz führten zur Entdeckung von Phencyclidinderivaten, die eine bessere Anwendungsmöglichkeit in der Anästhesie versprachen. Tierexperimentelle Untersuchungen von McCARTHY et al. und klinische Studien von CORSSEN et al. und VIRTUE et al. ließen dabei das Phencyclidinderivat Ketanest^{R} (CI-581) für den klinischen Gebrauch geeignet erscheinen (48, 5, 66). Nach der Applikation kommt es fast stets zu einem Anstieg von systolischem und diastolischem Blutdruck, Frequenz und HZV nehmen ebenfalls in fast allen Fällen zu (35, 48, 62, 63, 64, 65, 67, 7o). Ketanest^{R} wird für geburtshilflich-gynäkologische Eingriffe, zur Narkoseeinleitung beim Schock, bei chirurgischen Eingriffen im Kindesalter und bei Risikopatienten empfohlen (29, 38, 49).

2. Fragestellung

Es war die Aufgabe gestellt, die Kreislaufwirkungen der Kurznarkotika Brevimytal-Na^{R} und Ketanest^{R} bei m i t t e l s c h n e l l e r Injektionsgeschwindigkeit tierexperimentell zu untersuchen.

3. Methodik

3.1. Versuchsanordnung

3.1.1. Versuchstiere:

Augenscheinlich gesunde erwachsene Bastardhunde im Gewicht von 1o - 14 kg ohne Geschlechts- und Rassenwahl. Für die Applikation von Brevimytal-Na^{R} und Ketanest^{R} standen jeweils 5 Versuchstiere zur Verfügung.

3.1.2. Narkose:

siehe 3.1.2. Seite 5

3.1.3. Operation:

siehe 3.1.3. Seite 5

3.1.4. Applikation der Pharmaka:

siehe 3.1.4. Seite 6

3.1.5. Dosierung und Injektionsgeschwindigkeit der Kurznarkotika:

Die Dosierungen legten wir nach den von den Herstellern für den Menschen empfohlenen oberen Grenzdosen

fest.

a) Brevimytal-Na^{R}: 2,2 mg/kg in 2o sec

b) Ketanest^{R} : 4,o mg/kg in 2o sec.

3.2. Datensammlung

3.2.1. Meßung und Registrierung:

siehe 3.2.1. Seite 7

3.2.2. Eichung:

siehe 3.2.2. Seite 7

3.2.3. Datenauswertung:

siehe 3.2.3. Seite 7

4. Ergebnisse

Erläuterungen siehe Seite 9.

5. Tabellen und Zeichnungen Brevimytal-Na^{R} und Ketanest^{R}

Brevimytal-Na^{R} (mittelschnelle Injektion) (N = 5)	0 $\bar{x} \pm \sigma_{\bar{x}}$			48,5 ± 5,0 sec $\bar{x} \pm \sigma_{\bar{x}}$	2 min $\bar{x} \pm \sigma_{\bar{x}}$	5 min $\bar{x} \pm \sigma_{\bar{x}}$	10 min $\bar{x} \pm \sigma_{\bar{x}}$
Pulsfrequenz	100 % ± 130,3 ±	5,8	n	106,3 ± 3,0 %	100,8 ± 4,2 %	99,0 ± 3,0 %	96,7 ± 4,9 %
P_{Ao}	100 % ± 118,3 ±	13,2	mmHg	84,7 ± 2,9	92,3 ± 2,7	98,3 ± 2,8	98,8 ± 2,9
$P_{A.\ pulmonalis}$	100 % ± 21,6 ±	2,1	mmHg	94,2 ± 8,8	92,7 ± 10,1	96,7 ± 3,4	96,7 ± 3,4
P_{Ao}	100 % ± 10,7 ±	2,0	mmHg	99,4 ± 4,7	101,5 ± 3,8	103,2 ± 2,7	102,2 ± 4,9
P_{Ad}	100 % ± 7,6 ±	1,0	mmHg	105,7 ± 2,8	103,6 ± 2,7	100,1 ± 2,6	97,4 ± 3,7
MZV	100 % ± 85,5 ±	2,9	ml/min x kg	100,2 ± 6,8	100,3 ± 5,3	97,2 ± 4,3	97,9 ± 3,8
Gefäßwiderstand großer Kreislauf	100 % ± 1,3 ±	0,2	$\frac{mmHg}{ml/min \times kg}$	83,8 ± 4,4	91,4 ± 4,2	101,9 ± 4,8	101,6 ± 3,8
Gefäßwiderstand kleiner Kreislauf	100 % ± 0,1 ±	0,01	$\frac{mmHg}{ml/min \times kg}$	97,2 ± 10,2	90,7 ± 10,4	100,9 ± 8,3	94,3 ± 4,6
Leistung linker Ventrikel	100 % ± 9288,2 ±	1374,4	$\frac{mmHg \times ml/min}{kg}$	143,9 ± 8,1	91,7 ± 7,0	95,2 ± 4,4	96,7 ± 5,2
Leistung rechter Ventrikel	100 % ± 1167,5 ±	155,2	$\frac{mmHg \times ml/min}{kg}$	103,2 ± 22,3	94,9 ± 14,1	98,2 ± 9,5	96,0 ± 7,1
Schlagarbeit linker Ventrikel	100 % ± 66,6 ±	9,4	$\frac{mmHg \times ml/min \times n}{kg}$	79,5 ± 8,8	91,4 ± 7,2	96,1 ± 3,8	102,1 ± 5,7
Schlagarbeit rechter Ventrikel	100 % ± 8,7 ±	1,4	$\frac{mmHg \times ml/min \times n}{kg}$	90,4 ± 22,8	94,0 ± 14,2	90,7 ± 8,4	101,5 ± 8,2

Ketanest^{R} (mittelschnelle Injektion) (N = 5)		0 $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$			36,2 ± 7,4 sec $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	2 min $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	5 min $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	10 min $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$
Pulsfrequenz	100 %	132,4 ±	4,2	n	93,0 ± 3,3 %	99,5 ± 2,8 %	98,3 ± 2,8 %	97,1 ± 2,8 %
P_{Ao}	100 %	119,0 ±	5,1	mmHg	99,3 ± 3,0	102,0 ± 3,0	101,2 ± 2,8	101,8 ± 2,8
$P_{A.\ pulmonalis}$	100 %	22,0 ±	3,5	mmHg	93,3 ± 4,1	100,0 ± 1,9	100,1 ± 2,7	100,2 ± 1,9
P_{As}	100 %	12,1 ±	2,6	mmHg	98,3 ± 2,9	99,6 ± 2,7	99,1 ± 4,8	97,2 ± 6,9
P_{Ad}	100 %	7,6 ±	1,2	mmHg	100,0 ± 2,7	101,1 ± 2,8	98,5 ± 2,6	97,3 ± 2,7
HZV	100 %	96,1 ±	2,8	ml/min x kg	95,3 ± 3,4	90,1 ± 2,6	96,8 ± 3,5	97,6 ± 2,7
Gefäßwiderstand großer Kreislauf	100 %	1,2 ±	0,1	$\frac{mmHg}{ml/min \times kg}$	104,1 ± 2,7	110,8 ± 2,6	104,6 ± 2,6	104,7 ± 2,8
Gefäßwiderstand kleiner Kreislauf	100 %	0,1 ±	0,01	$\frac{mmHg}{ml/min \times kg}$	94,3 ± 8,6	109,6 ± 3,3	108,1 ± 5,6	110,6 ± 8,1
Leistung linker Ventrikel	100 %	10244,4 ±	449,5	$\frac{mmHg \times ml/min}{kg}$	95,0 ± 6,3	94,7 ± 5,7	98,8 ± 4,6	100,7 ± 3,4
Leistung rechter Ventrikel	100 %	1401,2 ±	264,7	$\frac{mmHg \times ml/min}{kg}$	85,6 ± 6,8	91,6 ± 3,1	97,8 ± 2,7	99,4 ± 2,5
Schlagarbeit linker Ventrikel	100 %	78,1 ±	5,6	$\frac{mmHg \times ml/min \times n}{kg}$	100,1 ± 6,3	95,2 ± 5,7	100,7 ± 5,0	104,2 ± 4,0
Schlagarbeit rechter Ventrikel	100 %	10,9 ±	2,2	$\frac{mmHg \times ml/min \times n}{kg}$	92,4 ± 7,7	92,1 ± 2,9	99,7 ± 2,8	102,8 ± 2,7

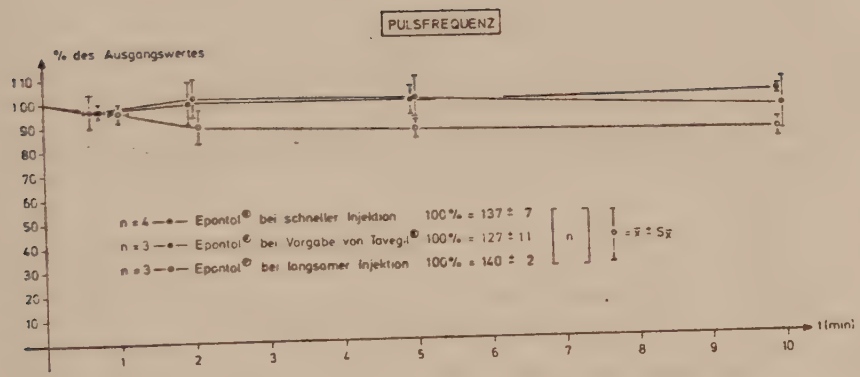


Abb. 1
Die Pulsfrequenz stieg unmittelbar nach der intravenösen Injektion von 2,2 mg/kg Brevimytal-Na^{R} (20 sec) geringfügig an; sie war bereits 2 min p. i. zum Ausgangspunkt zurückgekehrt. Unmittelbar nach Injektion von 4 mg/kg Ketanest^{R} (20 sec) sank die Frequenz kurzfristig geringfügig ab. Rückkehr zum Ausgangsbereich 2 min nach Injektion.

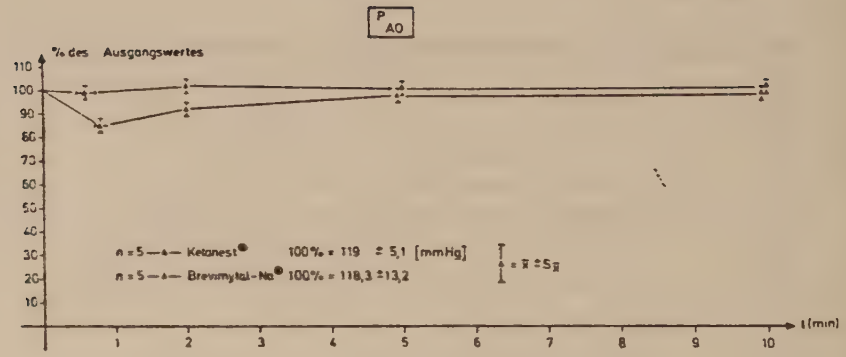


Abb. 2

Der Aortendruck sank direkt nach Brevimytal-Na^{R}-Injektion mäßig ab und kehrte innerhalb von 5 min allmählich an die untere Grenze des Kontrollbereiches zurück. Keine Änderung des Aortendruckes nach Ketanest^{R}.

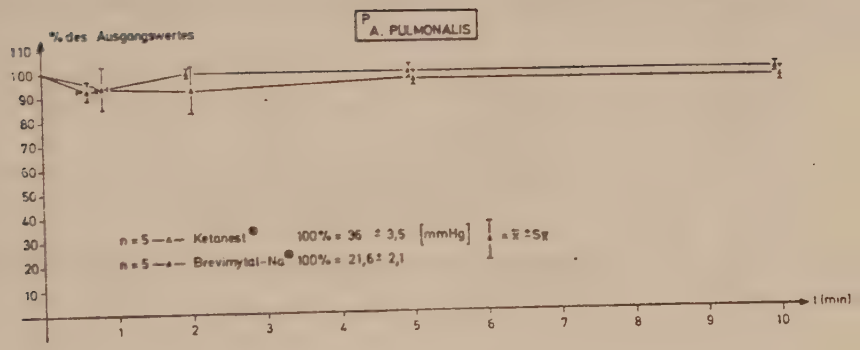


Abb. 3
Der pulmonalarterielle Druck fiel nach Brevimytal-Na^{R}-Injektion bis zur 2. min geringfügig ab und stieg dann wieder an die untere Grenze des Ausgangswertes an. Nach Ketanest^{R}-Applikation kam es ebenfalls zu einer geringfügigen, etwas rascher einsetzenden Drucksenkung. 2 min p. i. war das Ausgangsniveau wieder erreicht.

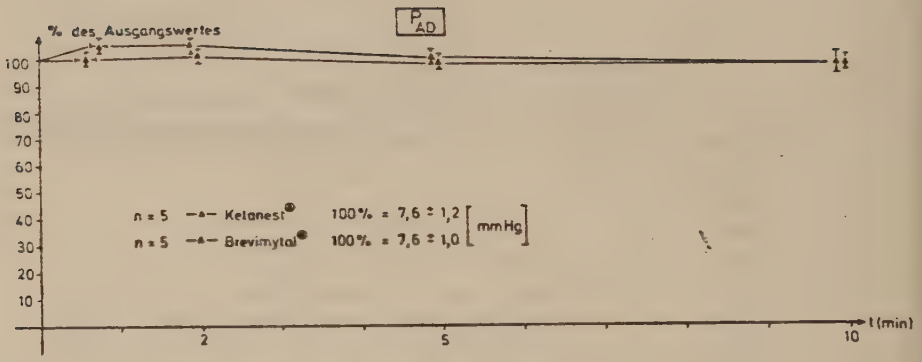


Abb. 4

Der Druck im rechten Vorhof stieg nach Brevimytal-Na^{R}-Injektion geringfügig an und fiel innerhalb von 10 min auf den Ausgangswert zurück. Nach Ketanest^{R} erfolgte keine Druckänderung.

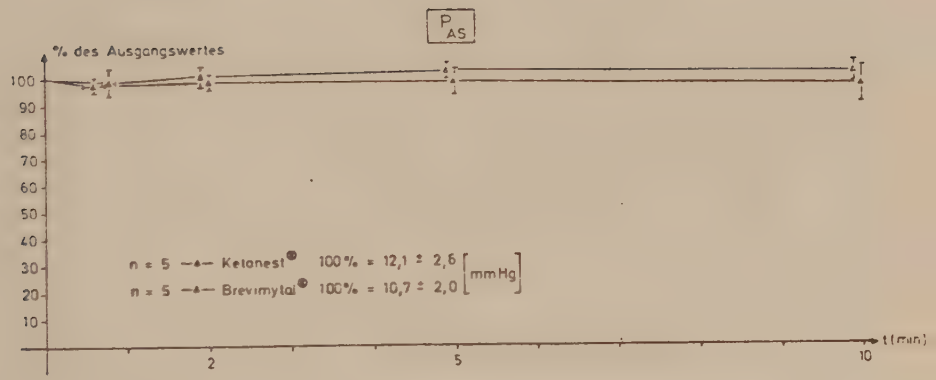


Abb. 5
Der Druck im linken Vorhof sank initial nach Brevimytal-Na^{R}-Applikation geringfügig ab, nach 2 min hatte er sich bereits wieder normalisiert, nach 10 min lag er sogar über dem Kontrollwert. Nach Ketanest^{R} erfolgte ein mäßiger Abfall, darauf ein Wiederanstieg knapp unter dem Ausgangswert. Die Veränderungen lagen noch innerhalb der Fehlergrenze der Meßmethode.

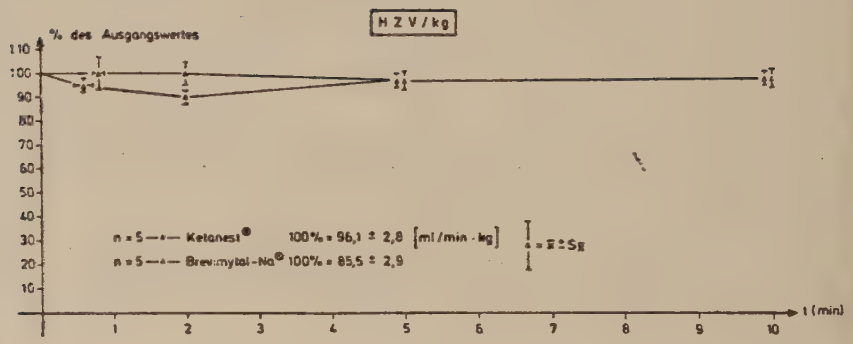


Abb. 6
Das Herzzeitvolumen blieb nach Brevimytal-Na^{R}-Gabe praktisch unverändert. Nach Ketanest^{R} erfolgte initial ein Abfall mit dem Minimum in der 2. min, dann kehrte das HZV an die untere Grenze des Normbereiches zurück.

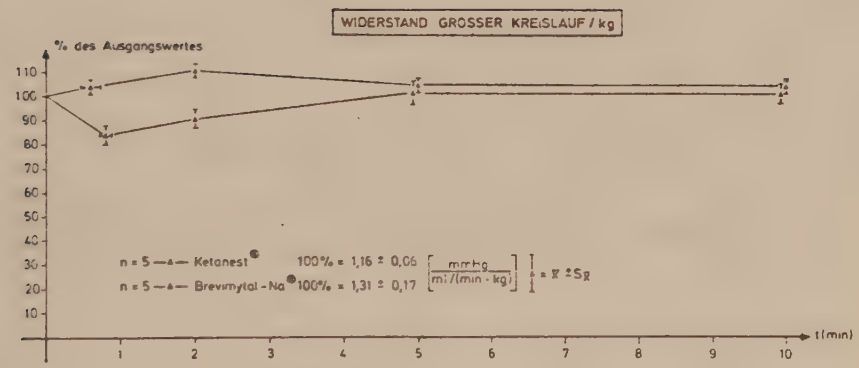


Abb. 7

Der Widerstand im großen Kreislauf sank nach Brevimytal-Na®-Injektion mäßig ab, erholte sich innerhalb von 5 min allmählich und hielt sich bis zum Ende der Versuchsserie in der Höhe des Ausgangsbereiches. Nach Ketanest® kam es zu einem geringfügigen Widerstandsanstieg bis zur 2. min, bis zur 5. min kehrte der Widerstand knapp an die obere Grenze des Ausgangswertes zurück und stabilisierte sich dort.

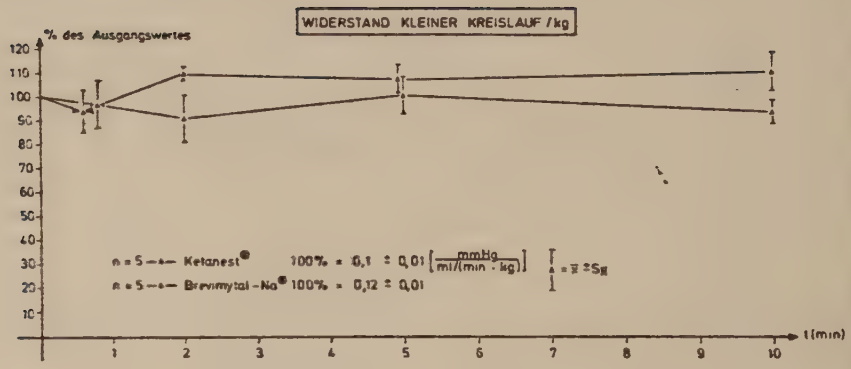


Abb. 8

Brevimytal-Na® verursachte eine mäßige Widerstandsabnahme im kleinen Kreislauf bis zur 2. min. Nach 5 min war der Kontrollwert wieder voll erreicht. Bis zum Ende der Beobachtungsdauer fiel der Widerstand mäßig ab. Nach einer geringfügigen initialen Senkung des Lungenwiderstandes nach Ketanest® Applikation stieg er bis zur 2. min leicht über den Ausgangswert an und stabilisierte sich dort.

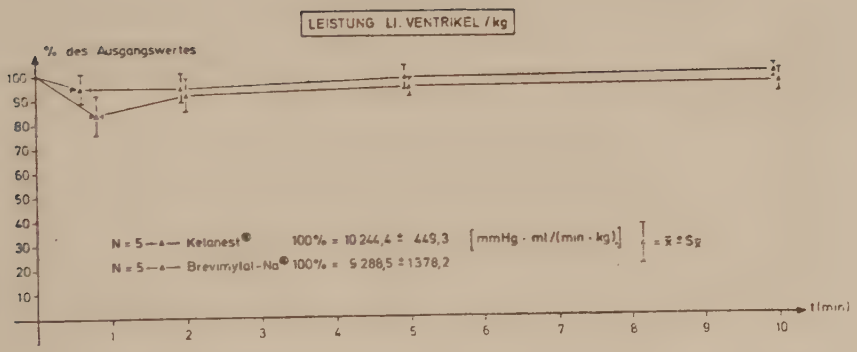


Abb. 9
Nach Brevimytal-Na^{R}-Applikation erfolgte eine kurzfristige mäßige Leistungsminderung im linken Ventrikel. Nach 2 min war der Ausgangswert noch nicht voll erreicht. Die Leistung blieb auch nach 1o min geringfügig unterhalb des Ausgangsniveaus. Nach Ketanest^{R} kam es zu einer geringfügigen initialen Leistungsabnahme im linken Herzen. Bis zur 1o. min hatte die Leistung wieder den Kontrollwert erreicht.

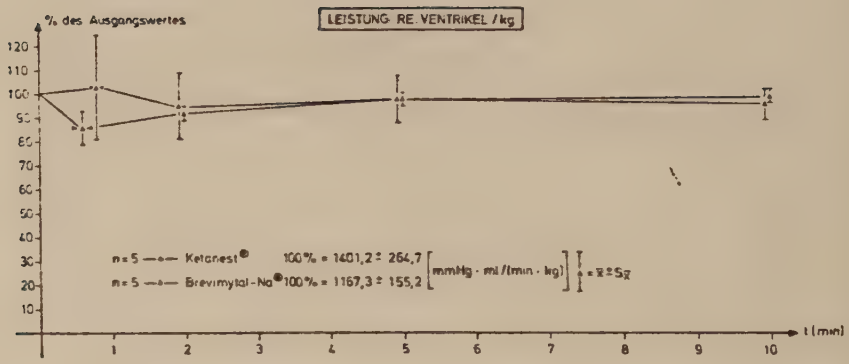


Abb. 10

Auf eine geringfügige initiale Zunahme der Leistung des rechten Ventrikels nach Brevimytal-Na^{R}-Applikation folgte bis zur 2. min eine Senkung knapp unter das Ausgangsniveau. Auch nach 10 min war der Kontrollwert noch nicht voll erreicht. Die Ketanest^{R}-Gabe bewirkte eine mäßige initiale Leistungsminderung im rechten Herzen. Bis zum Ende der Versuchszeit hatten sich die Werte wieder normalisiert.

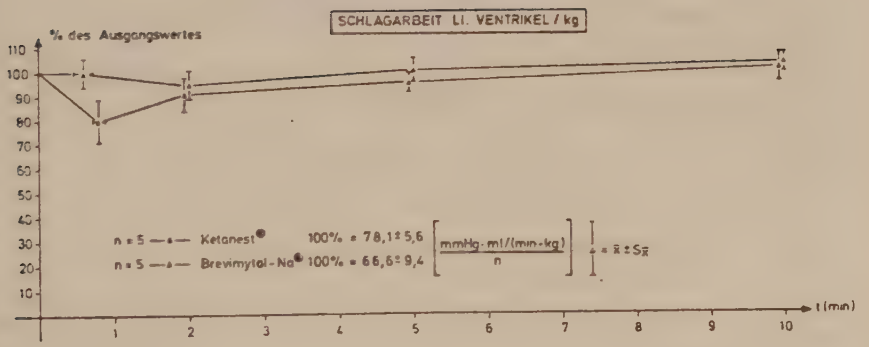


Abb. 11
Die Schlagarbeit des linken Ventrikels fiel nach Brevimytal-Na®-Gabe kurzfristig ab und stieg dann bis zur 1o. min allmählich in den Ausgangsbereich zurück. Nach Ketanest®-Applikation blieb die Schlagarbeit initial unverändert, bis zur 2. min erfolgte dann aber ein geringfügiger Abfall der Schlagarbeit im linken Herzen. Nach 5 min war sie zum Kontrollwert zurückgekehrt und stabilisierte sich dort.

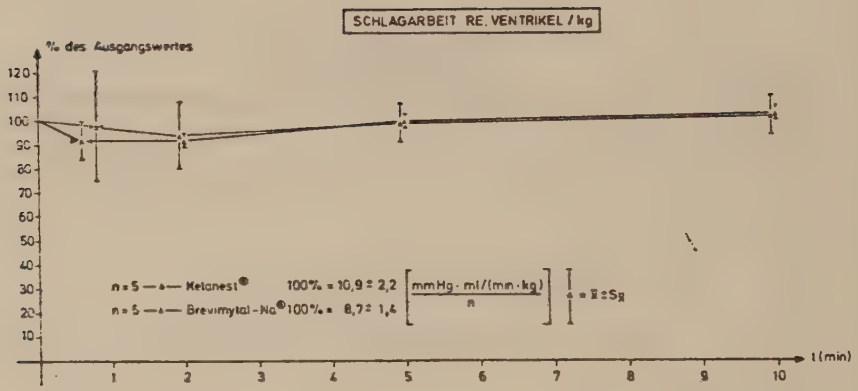


Abb. 12

Die Schlagarbeit des rechten Herzens sank nach Brevimytal-Na^{R}-Gabe bis zur 2. min geringfügig ab, stieg dann allmählich bis zur 1o. min wieder zum Ausgangswert an. Ketanest^{R}-Applikation bewirkte eine initiale mäßige Minderung der Schlagarbeit des rechten Ventrikels. In der 5. min war die Ausgangssituation wieder erreicht.

6. Diskussion

6.1. Pulsfrequenz

Nach Injektion von Brevimytal-Na^{R} stieg die Frequenz kurzzeitig geringfügig an. Diese Beobachtung steht in Einklang mit den Ergebnissen einer klinischen Studie von LEHMANN et al. (43). Nach Ketanest^{R}-Injektion sahen wir eine kurzzeitige Frequenzsenkung. Die von vielen Autoren an verschiedenen Spezies gefundene initiale Frequenzsteigerung (62, 63, 64, 65) konnten wir nicht beobachten. Bereits nach 2 min war sowohl nach Brevimytal-Na^{R}- als auch nach Ketanest^{R}-Gabe die Pulsfrequenz wieder normalisiert.

6.2. Blutdruck

Der Blutdruck zeigte nach der Injektion von Brevimytal-Na^{R} den für Barbiturate typischen Abfall, die Erholung war etwas verzögert. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit tierexperimentellen Untersuchungen von DROST et al. (13, 14), PICHLMAYR et al. (51) und auch mit klinischen Befunden, wie sie von DANNEMANN et al. (7) und LEHMANN et al. (43) erhoben wurden. Die Ketanest^{R}-Gabe verursachte in unseren Versuchen im Mittel keine signifikanten Blutdruckänderungen. Bei 3 Tieren kam es direkt nach der Injektion zu einer leichten Senkung, 2 Tiere reagierten mit einem leichten Blutdruckanstieg. Die Angaben in der Literatur sind uneinheitlich. LENNARTZ

et al.(44) fanden bei niedriger Dosierung von Ketanest^{R} an Katzen keine sichere Blutdruckzunahme. Höhere Dosen führten initial zu einem stärkeren Abfall (44). Dagegen fanden McCARTHY et al. (48) und TRABER et al. (62, 63, 64, 65) eine initiale Drucksteigerung. DOWDY und KAYA beobachteten an Hunden einen initialen Abfall, dem sofort ein lang anhaltender Druckanstieg folgte (12).

6.3. Drucke im rechten und linken Vorhof

Die Druckwerte im rechten Vorhof blieben nach Brevimytal-Na^{R}-Injektion unverändert. Der kurzzeitige Anstieg nach Ketanest^{R} ist so geringfügig, daß er noch in der Fehlerbreite der Meßmethode liegt. Auch im linken Vorhof blieben die Drucke nach Applikation beider Kurznarkotika praktisch unverändert.

6.4. HZV

Das HZV änderte sich nach Brevimytal-Na^{R}-Applikation in unseren Versuchen praktisch nicht. Auch hier sind die Angaben in der Literatur nicht einheitlich: SANKAWA (54) sah direkt nach der Applikation einen geringen Abfall. DANNEMANN et al. (7) beobachteten einen solchen 5 min p.i.. DROST et al. berichteten von uneinheitlichem Verhalten des HZV mit geringfügigen Anstiegen oder Abfällen (13, 14). Nach Injektion von Ketanest^{R} sahen wir einen kurzfristigen geringen Abfall des Herzzeitvolumens und stehen da-

mit im Gegensatz zu TRABER et al. (62, 63, 64, 65), die einen Anstieg beschrieben.

6.5. Widerstand großer Kreislauf

Nach Injektion von Brevimytal-Na^{R} sahen wir für wenige Minuten eine mäßige Widerstandsverminderung im großen Kreislauf. Auch BEER und SOGA fanden bei Mensch und Hund eine Widerstandsabnahme (4, 59). Ketanest^{R} verursachte in unseren Versuchen einen vorübergehenden geringfügigen Anstieg des Widerstandes. Damit stehen wir nicht in Einklang mit TRABER et al. (62, 63, 65), die gleichbleibende oder leicht abfallende Tendenz beschrieben.

6.6. Leistung linker Ventrikel

Während nach Injektion von Ketanest^{R} eine Leistungsminderung des linken Herzens höchstens angedeutet war, erschien sie nach Applikation von Brevimytal-Na^{R} etwas deutlicher. Da hier gleichzeitig eine Widerstandsabnahme im großen Kreislauf eintrat und der Druck im linken Vorhof unverändert blieb, ohne daß das HZV zunahm, könnte es sich um eine geringgradige vorübergehende Verminderung der Herzleistungsfähigkeit handeln. DANNEMANN et al. (7) hatten nach Brevimytal-Na^{R}-Applikation am Menschen ebenfalls eine vorübergehende Herzleistungsminderung beobachtet.

6.7. Pulmonalarterieller Druck

Der Druck in der A. pulmonalis sank sowohl nach Brevimytal-Na^{R}- als auch nach Ketanest^{R}-Applikation geringfügig ab. Er kehrte in den Versuchen mit Ketanest^{R} etwas früher zum Ausgangsniveau zurück. Literaturangaben über den pulmonalarteriellen Druck konnten wir nicht finden, ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren ist daher nicht möglich.

6.8. Gefäßwiderstand im kleinen Kreislauf

Der Gefäßwiderstand im kleinen Kreislauf zeigte zunächst sowohl nach Brevimytal-Na^{R}- als auch nach Ketanest^{R}-Applikation leicht sinkende Tendenzen. Nach Brevimytal-Na^{R}-Gabe blieb er danach für wenige Minuten an der unteren Grenze des Ausgangsniveaus, nach Ketanest^{R} überstieg er es geringfügig. Auch bezüglich des pulmonalarteriellen Gefäßwiderstandes fehlen uns vergleichsfähige Literaturangaben.

6.9. Leistung rechter Ventrikel

Nach Gabe von Brevimytal-Na^{R} sank die Leistung des rechten Ventrikels innerhalb der ersten 2 min geringgradig unter das Ausgangsniveau. Nach Ketanest^{R}-Applikation erfolgte der Leistungsabfall etwas rascher und etwas ausgiebiger. Nach wenigen Minuten waren in beiden Versuchsgruppen die Werte wieder an die untere Grenze des Kontrollbereichs zurückgekehrt.

Da nach Brevimytal-Na^{R}-Gabe der Druck im rechten Vorhof sich leicht erhöhte und der pulmonalarterielle Druck bei angedeutet gesenktem Gefäßwiderstand leicht abfiel, während sich das HZV nicht veränderte, könnte man hier eine geringgradige Abnahme der Leistungsfähigkeit des rechten Ventrikels parallel zu der des linken Herzens diskutieren.
Auch nach Ketanest^{R}-Gabe fiel der Druck in der A. pulmonalis ab, wobei jedoch das HZV bei gleichbleibendem Druck im rechten Vorhof absank. Auch hier wäre eine geringfügige Minderung der Leistungsfähigkeit des rechten Herzens zu diskutieren. Auch zur Veränderung der Leistung des rechten Ventrikels fehlen uns Berichte anderer Autoren, mit denen wir unsere Ergebnisse vergleichen könnten.

6.1o. Schlagarbeit

Die Schlagarbeit des rechten Ventrikels verhält sich bei den geringen Pulsfrequenzänderungen ähnlich wie die Minutenleistung und bedarf keiner eigenen Diskussion.

7. Schlußfolgerung

Die Veränderungen der Herzleistung und der Kreislaufparameter nach Applikation von Brevimytal-Na^{R} oder Ketanest^{R} waren in unseren Versuchen gering. Bei keinem der Parameter sahen wir Abweichungen von mehr als 21 % vom Kontrollwert. Einen klaren

Vorteil eines der beiden Kurznarkotika bezüglich seiner kardiovaskulären Nebenwirkungen konnten wir nicht finden; manche Kreislaufparameter veränderten sich etwas stärker unter dem Einfluß des einen Medikaments, manche unter dem Einfluß des anderen.

8. Zusammenfassung

An Hunden wurden die Nebenwirkungen der Kurznarkotika alpha-(±)-5-Allyl-1-methyl-5-(1-methyl-2-pentinyl)-barbitursäure (Brevimytal-Na^{R}) und 2-(o-Chlorphenyl)-2-methyl-aminocyclohexanon-HCl (Ketanest^{R}) bei **m i t t e l s c h n e l l e r** Injektionsgeschwindigkeit untersucht. Gemessen wurden:

Pulsfrequenz
Aortendruck
Pulmonalarteriendruck
Mitteldruck im linken Vorhof
Mitteldruck im rechten Vorhof
Herzzeitvolumen

Errechnet wurden:
Gefäßwiderstand im großen Kreislauf
Gefäßwiderstand im kleinen Kreislauf
Leistung des linken Ventrikels
Leistung des rechten Ventrikels

Schlagarbeit des linken Ventrikels
Schlagarbeit des rechten Ventrikels

Die Änderungen aller Herz- und Kreislaufparameter waren gering bis mäßig:

- Kurzzeitige geringgradige Pulsfrequenzsteigerung nach Brevimytal-Na^{R}, kurzzeitige geringgradige Senkung nach Ketanest^{R}.
- Mäßige Aortendruckänderung nach Brevimytal-Na^{R}, keine Druckänderung nach Ketanest^{R}.
- Angedeutete Druckerhöhung im rechten Vorhof nach Brevimytal-Na^{R}, keine Drucksenkung nach Ketanest^{R}.
- Keine Druckänderungen im linken Vorhof nach Brevimytal-Na^{R} und Ketanest^{R}.
- Angedeutete Senkung des pulmonalarteriellen Drucks nach Brevimytal-Na^{R} und Ketanest^{R}.
- Keine HZV-Änderung nach Brevimytal-Na^{R}, geringe Senkung nach Ketanest^{R}.
- Mäßige Gefäßwiderstandsabnahme im großen Kreislauf nach Brevimytal-Na^{R}, geringe Widerstandszunahme nach Ketanest^{R}.

- Geringe Gefäßwiderstandsabnahme im Pulmonalkreislauf nach Brevimytal-Na^{R}, geringe Widerstandsabnahme nach Ketanest^{R}, gefolgt von einer leichten Widerstandszunahme.
- Mäßige Abnahme der Leistung des linken Ventrikels nach Brevimytal-Na^{R}, angedeutete Leistungsminderung nach Ketanest^{R}.
- Mäßige Abnahme der Rechtsherzleistung nach Brevimytal-Na^{R} und Ketanest^{R}.
- Die Werte für die Schlagarbeit gingen denen für die Herzleistung etwa parallel.
- Die Veränderungen aller Kreislaufparameter hielten nur wenige Minuten an.

9. Vergleichende Schlußbetrachtung über die Nebenwirkungen der Kurznarkotika Epontol^{R}, Brevimytal-Na^{R} und Ketanest^{R} auf Herz und Kreislauf

Epontol^{R} führte in unseren Versuchen an Hunden zu abrupten Änderungen der Herzleistung und der Hämodynamik, insbesondere nach schneller Injektion. Nach Vorgabe des Antihistaminikums Tavegil^{R} und besonders nach langsamer Injektion waren diese Erscheinungen zwar gemildert, jedoch immer noch deutlich. Dagegen waren nach Applikation von Brevimytal-Na^{R} oder

Ketanest^{R} die Nebenwirkungen auf Herz und Kreislauf wesentlich geringer.

Der Vergleich von Narkotika hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen ist schwierig, da eine äquinarkotische Wirkung der einzelnen Medikamente bei verschiedenen Spezies mit unterschiedlichen Dosierungen erreicht wird (48). Die Schwere der Nebenwirkungen variiert bei verschiedenen Spezies jedoch nicht zwangsläufig parallel der narkotischen Wirkung. So ist durchaus denkbar, daß z. B. beim Hund eine höhere Dosis /kg die gleiche narkotische Wirkung wie beim Menschen hat, jedoch zu einer stärkeren Ausprägung der Nebenwirkungen führt.
Die unterschiedlichen Dosierungen in den verschiedenen Veröffentlichungen erklären nach unserer Meinung die oft recht widersprüchlichen Ergebnisse einzelner tierexperimenteller Untersuchungen.
Wir gingen bei unseren Dosierungen bei jedem der untersuchten Kurznarkotika von der vom Hersteller empfohlenen oberen Grenzdosis aus, da es uns nicht auf die Narkosewirkungen, sondern auf die Nebeneffekte auf Herz und Kreislauf ankam.
Mit den meisten Autoren stimmen wir mit der Beobachtung überein, daß Epontol^{R} bei s c h n e l l e r Injektion abrupte Veränderungen an Herz und Kreislauf hervorruft, die im wesentlichen durch eine Abnahme der Herzleistungsfähigkeit und eine Vermin-

derung des Gefäßwiderstandes im großen Kreislauf bedingt werden (59, 7). Wenig untersucht ist bisher die Epontol^{R}-Wirkung auf das rechte Herz und den kleinen Kreislauf. Am auffallendsten war hier eine extreme Gefäßwiderstandssteigerung. Einschränkend ist dazu zu sagen, daß hier eine Histaminwirkung zu diskutieren ist, die beim Hund besonders ausgeprägt ist und von der nicht auf die Verhältnisse beim Menschen geschlossen werden kann.

Die Vorgabe des Antihistaminikums T a v e g i l ^{R} milderte einige Veränderungen der Herz-Kreislaufparameter nach s c h n e l l e r Injektion. Insbesondere waren die Leistungsminderung und die Widerstandsabnahme im großen Kreislauf verkürzt und die Widerstandssteigerung im kleinen Kreislauf blieb aus. Bei l a n g s a m e r Injektion blieb die Leistung des rechten Herzens ungemindert, doch kam es im kleinen Kreislauf zu einer deutlichen Widerstandserhöhung.

Vergleicht man die kardiovaskulären Nebenwirkungen von Epontol^{R} mit denen von Brevimytal-Na^{R} und Ketanest^{R}, so sind sie bei den letzteren deutlich geringer, insbesondere die Myokarddepression ist weit weniger auffällig. Damit stimmen wir überein mit einer erst kürzlich erschienenen Zusammenstellung von R. und D. BEER, nach der die Myokardkontraktilität nach Brevimytal-Na^{R} weniger beeinträchtigt ist, als nach Epontol^{R} und nach Ketanest^{R} keine Ab-

nahme zeigt (3). Während in dieser Zusammenstellung BEER nach Brevimytal-Na^{R} eine ausgiebigere Senkung des peripheren Widerstandes beobachtete als nach Epontol^{R}, war bei uns die Widerstandssenkung nach Brevimytal-Na^{R} geringer. Die nach LUTZ (42) ausgiebige Steigerung des peripheren Gefäßwiderstandes nach Ketanest^{R} beobachteten wir nur angedeutet. Wir stimmen hier mit TRABER et al. überein, die ebenfalls keine signifikante Zunahme des peripheren Widerstandes sahen (62, 63, 65).

In der Beurteilung der Nebenwirkungen gehen wir einig mit SCHENK, der erst kürzlich auf den negativ inotropen Einfluß des Epontol^{R} hinwies und vor einer Verwendung des Epontol^{R} bei Patienten mit Herzinsuffizienz warnte (56).

BEER et al. (3) sahen in Brevimytal-Na^{R} ein schonendes Kurznarkotikum, das Herz und Kreislauf nur wenig beeinträchtigt. Damit stimmen wir aufgrund unserer Befunde überein.

Abweichend von diesen Ergebnissen sahen wir nicht die dort beschriebene, ausgiebige Steigerung des Gefäßwiderstandes und die überschießende Zunahme der Herzfrequenz nach Ketanest^{R}. Wegen der daraus resultierenden erhöhten Leistungsanforderung warnt BEER (3) vor einer Anwendung von Ketanest^{R} bei Herzinsuffizienz. Zu dieser Frage können wir mit unseren eigenen Befunden nichts beitragen, da wir hochgradige Veränderungen dieser Kreislaufparameter nicht beo-

bachteten.

Unter Berücksichtigung der zugänglichen Literatur kommen wir zu dem Schluß, daß Epontol^{R} besonders bei s c h n e l l e r Injektion für Herz und Kreislauf das risikoreichste der von uns untersuchten Kurznarkotika ist.

Brevimytal-Na^{R} erscheint in dieser Hinsicht wesentlich günstiger.

Die Frage nach der Brauchbarkeit des Ketanest^{R} müssen wir offenlassen: Nach unseren Untersuchungen erscheint es unbedenklich, doch sprechen die Ergebnisse anderer Autoren (3) für ein mögliches Risiko!

L I T E R A T U R

1. BACHMANN, K., GRIMM, H.: Kipptischuntersuchungen mit Epontol®. Anaesthesist 20, 12 (1971) : 481

2. BECK, L.: Erfahrungen mit dem Kurznarkotikum Propanidid in der Geburtshilfe. Anaesthesiologie u. Wiederbelebung 4, (1965): 223-224

3. BEER, R., BEER, D.: Beeinflußung der myokardischen kontraktilität durch Narkotika. Münchn. Med. Wochenschrift 8, (1973): 281-289

4. BEER, R., SOGA, D.: Die Beeinflußung der linksventrikulären Myokardkontraktilität und Hämodynamik durch Epontol® beim Menschen. Anaesthesist 20, 12 (1971): 480

5. CORSSEN, G., DOMINO, E. F.: Dissociative Anesthesia: Further Pharmacological Studies and First Clinical Experience with the Phencyclidine Derivative CI-581. Anesthesia and Analgesia, Current Researches 45, 1 (1966): 29-40

6. DANNEMANN, H., LÜBKE, P.: Komplikationen während Narkosen mit Epontol®. Z. Prakt.Anästhesie u. Wiederbelebung 5, (1970): 273-277

7. DANNEMANN, H., LÜBKE, P., RAMAN, K.: Sphygmographische Kreislaufuntersuchungen von Methohexital-Na und Propanidid. Anästh. Inform. 8, (1971): 277-280

8. DOENICKE, A., GÜRTNER, Th., KUGLER, J. SCHELLENBERGER, A. und SPIESS, W.: Experimentelle Untersuchungen über das Ultrakurznarkotikum Propanidid mit Serumcholinesterasebestimmungen, EEG, psychodiagnostischen Tests und Kreislaufanalysen. Anaesthesiologie u. Wiederbelebung 4, (1965): 249-268

9. DOENICKE, A. and SPIESS, W.: Analyses of the Blood Circulation after Administration of Propanidid. Acta Anaesth. Scand., Suppl. XVII (1965): 53-54

1o. DOENICKE, A., KUGLER, J. und LAUB, M.: EEG-Untersuchungen während Epontol®-Methoxyfluran-Narkose. Z. Prakt. Anästhesie u. Wiederbelebung 3, (1968): 213-227

11. DOENICKE, A., LORENZ, W.: Nachweis von Histaminfreisetzung bei hypotensiven Reaktionen nach Epontol® und ihre Therapie mit Corticosteroiden. Anaesthesist 2o, 12 (1971): 482

12. DOWDY, E. G., KAYA, K.: Studies of the Mechanism of Cardiovascular Responses to CI-581. Anesthesiology 29, (1968): 931-943

13. DROST, R., PICHLMAYR, I., SOGA, D., MANZ, R. und BEER, R.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung der Kurznarkotika Propanidid und Methohexital-Na auf das mittels Radiokardiographie gemessene Herzminutenvolumen. Anaesthesist 19, 1o (197o): 383-386

14. DROST, R., MANZ, R. und FÖRSTER, C.: Wirkungseintritt von Propanidid- und Methohexital-Na-Narkosen bei arteriellen Druckunterschieden. Anaesthesist 19, 12 (197o): 457-46o

15. DULZIAK, R. und ZINDLER, M.: Gefahren und Komplikationen der Propanidid-Narkose. Z. Prakt. Anästhesie u. Wiederbelebung 6, (1969):

16. DUNDEE, J. W., MOORE, J.: Thiopentone and Methohexital. Anaesthesia 16, 1 (1961): 5o-6o

17. DUNDEE, J. W.: Comparison of the Effects of Methohexital and Propanidid on the Blood Pressure. Acta Anaesth. Scand., Suppl. XVII (1965): 51-52

18. EBERLEIN, H. J.: Koronardurchblutung und Sauerstoffversorgung des Herzens unter verschiedenen CO_2-Spannungen und Anaesthetika. Arch. f. Kreislaufforschung 5o, (1966): 18-86

19. EGER, W.: Ballistokardiographische Befunde bei Propanidid-Narkosen. Anaesthesiologie u. Wiederbelebung 4, (1965): 236-238

2o. EICHLER, J.: Die Anwendung eines neuen Kurznarkotikums in Klinik und Poliklinik. Actuelle Chirurgie 1, 4 (1966):

21. GAUER, O. H.: Kreislauf des Blutes in : Landois-Rosemann, Lehrbuch der Physiologie d. Menschen. Bd. I, (196o); 125-126

22. GLADE, R.: Erfahrungen mit dem neuen Kurznarkotikum Epontol® in der chirurgischen Ambulanz. Medizinische Welt 36, (1965): 24o3-24o4

23. HARRFELDT, H. P.: Technik und Erfahrungen bei 27oo Kurznarkosen mit Propanidid. Anaesthesiologie u. Wiederbelebung 4, (1965): 182-2o2

24. HARRFELDT, H. P.: Intravenöse Kurznarkosen. Landarzt 36, (1966): 16o1-1613

25. HARRFELDT, H. P.: Zum Zusammenhang von Todesfällen und Komplikationen mit Propanidid. Z. Prakt. Anästhesie u. Wiederbelebung 5, (197o): 55-6o

26. HARRFELDT, H. P.: 1o Jahre Kurznarkosen mit Propanidid. Anaesthesist 2o, 12 (1971): 483

27. HEINZE, W.: Ergebnisse der klinischen Prüfung von Propanidid in einem mittleren Krankenhaus. Anaesthesiologie u. Wiederbelebung 4, (1965): 219-222

28. HENSCHEL, W. F. und BUHR, G.: Kreislaufuntersuchungen während der Propanidid-Kurznarkose. Anaesthesiologie u. Wiederbelebung 4, (1965): 227-235

29. HENSCHEL, W. F. und BÖHMERT, F.: Klinische Beobachtungen mit Ketamine unter besonderer Berücksichtigung von Atmung und Kreislauf. Anaesthesist 18, 1 (1969): 24

3o. HOFFMEISTER, F.: Zur Wirkung von Propanidid auf Spontan-EEG und induzierte Potentiale von Katzen und Kaninchen. Anaesthesiologie u. Wiederbelebung 4, (1965): 47-61

31. HOWELLS, T. H., ODELL, J. R., HARNIK, E.: Eine klinische Untersuchung über Propanidid. Anaesthesiologie u. Wiederbelebung 4, (1965): 2o9-218

32. JOHNSTONE, M., BARRON, P. T.: The Cardiovascular Effects of Propanidid. Anaesthesia 23, 2 (1968): 18o-193

33. KAMMLER, E.: Wirkung von Histamin auf die Atmung und den kleinen Kreislauf. Anaesthesist 2o, 12 (1971): 483

34. KREUSCHER, H.: Zur Straßenverkehrstüchtigkeit nach Anwendung von Propanidid. Anaesthesiologie u. Wiederbelebung 4, (1965): 293-297

35. KREUSCHER, H. und GAUCH, H.: Die Wirkung des Phencyclidinderivates Ketamine (CI 581) auf das cardiovasculäre System des Menschen. Anaesthesist 16, 8 (1967): 229-233

36. LANGREHR, D.: Endoanästhetische Wirkungen von Propanidid und ihre Bedeutung für das Verhalten von Kreislauf und Atmung. Anaesthesiologie u. Wiederbelebung 4, (1965): 239-247

37. LANGREHR, D.: Pharmakologie und klinische Anwendung des Ultrakurznarkotikums Epontol®. Vortrag (1968) Herausgegeben vom Bayer Pharma-Büro Bremen

38. LANGREHR, D., STOLP, W., KLUGE, J., HAAS, A.: Ketamine-Anästhesie für geburtshilflich-gynäkologische Eingriffe. Z. Prakt. Anästhesie z. Wiederbelebung 3, (1970): 145-156

39. LANGREHR, D., BLOE, E., KLUGE, I., KNAGGE-RUHE, B., NEUHAUS, R.: Narkoseeinleitung mit Epontol® unter Berücksichtigung von Risikofaktoren. Anaesthesist 20, 12 (1971): 484

40. LAWIN, P. und PODLESCH, I.: Anfragen aus der Praxis: Sind Komplikationen nach Kurznarkosen mit Epontol® bekannt? Z. Prakt. Anästhesie u. Wiederbelebung 3, (1968): 341-344

41. LEASE, G. O.: Human Pharmacology of Ketamine and Scope of Clinical Program. Anaesthesist 18, 1 (1969): 23

42. LUTZ, H., PETER, K., JUHRAN, W.: Hämodynamische Reaktionen nach Anwendung von Ketamine. Z. Prakt. Anaesthesie 7, (1972): 8

43. LEHMANN, CH., ELGERT, K. und WEBER, K.: Klinische Erfahrungen mit Methohexital-Kurznarkosen. Z. Prakt. Anästhesie u. Wiederbelebung 1, (1966): 387-395

44. LENNARTZ, H., ZINDLER, M. und HERPFER, G.: Vergleichende tierexperimentelle Untersuchung der Herz- und Kreislaufdynamik von Ketamine, Propanidid und Baytinal. Anaesthesist 19, 7 (1970): 252-257

45. LORENZ, W., DOENICKE, A., HALBACH, S., KRUMEY, J., WERLE, E.: Histaminfreisetzung und Magensaftsekretion bei Narkosen mit Propanidid. Klin. Wschr. 47, (1969) : 154

46. LORENZ, W., DOENICKE, A.: Biochemie und Pharmakologie der Histaminfreisetzung durch intravenöse Narkosemittel und Muskelrelaxantien. Anaesthesist 20, 12 (1971): 481

47. MANZ, R. und FANK, G.: Zur Frage allergischer Reaktionen nach Epontol®. Anaesthesist 18, 7 (1969): 223-226

48. McCARTHY, D. A., CHEN, G., KAUMP, D. H. and ENSOR, C.: General Anesthetic and Other Pharmacological Properties of 2-(O-Chlorophenyl)-2-Methylamino-Cyclohexanone-HCl (CI-581). J. of New Drugs 5, 1 (1965): 21-33

49. PETER, K., KLOSE, R., LUTZ, H.: Ketanest zur Narkoseeinleitung beim Schock. Z. Prakt. Anästhesie u. Wiederbelebung 5, (1970): 398-401

50. PFLÜGER, H.: Narkose per injectionem oder per inhalationem. Medizinische Welt 20, (1969): 753-757

51. PICHLMAYR, I., DROST, R., SOGA, D. und BEER, R.: Über das Verhalten der Hirndurchblutung des Hundes unter Narkose mit Propanidid und Methohexital-Natrium. Anaesthesist 19, 4 (1970): 144-146

52. PODLESCH, I. und ZINDLER, M.: Klinische Erfahrungen mit Propanidid. Anaesthesiologie u. Wiederbelebung 4, (1965): 160-181

53. RUCHATZ, I.: Die Kurznarkose in der ambulanten Praxis. Landarzt 9, (1966): 392-397

54. SANKAWA, H.: Cardiovascular Effects of Propanidid and Methohexital Sodium in Dogs. Acta Anaesth. Scand., Suppl. XVII (1965): 55-57

55. SARNOFF, ST. J., BERGLUND, E.: Ventricular Function. I. Starling's Law of the Heart Studied by Means of Simultaneous Right and Left Ventricular Function Curves in the Dog. Circulation 9, (1954): 706-717

56. SCHENK, H., SONNTAG, H., REGENSBURGER, D., DONATH, U., FUCHS, C.: Coronare und allgemeine Hämodynamik beim Menschen unter dem Einfluß von Propanidid (Epontol®). Langenbecks Archiv Chirur., Suppl. (1973): 315-318

57. SCHORER, R. und FOERSTER, G. v.: Der Effekt einer Propanidid- und Methoxyfluran-Anästhesie auf das Herzzeitvolumen. Z. Prakt. Anästhesie u. Wiederbelebung 3, (1968): 431-444

58. SCHORER, R., MORLOCK, H.: Beeinflussung des Herzzeitvolumens durch Epontol®. Anaesthesist 2o, 12 (1971): 48o

59. SOGA, D. und BEER, R.: Myokardkontraktilität und Hämodynamik im Verlauf einer Methohexitalnarkose. Fotokopie des Originals

6o. SOGA, D., BEER, R.: Die Beeinflussung der linksventrikulären Myokardkontractilität und Hämodynamik durch Epontol® beim Hund. Anaesthesist 2o, 12 (1971): 479

61. SPIESS, W. und DOENICKE, A.: Moderne Kombinationsnarkose. Z. Prakt. Anästhesie u. Wiederbelebung 3, (1968): 14o-149

62. TRABER, D. L., WILSON, R. D., PRIANO, L. L.: Differentiation of the Cardiovascular Effects of CI-581. Anesthesia and Analgesia, Current Researches 47, 6 (1968): 769-777

63. TRABER, D. L., WILSON, R. D., PRIANO, L. L.: Blockade of the Hypertensive Response to Ketamine. Anesthesia and Analgesia, Current Researches 49, 3 (197o): 42o-426

64. TRABER, D. L., WILSON, R. D., PRIANO, L. L.: The Effect of Beta-Adrenergic Blockade on the Cardiopulmonary Response to Ketamine. Anesthesia and Analgesia, Current Researches 49, 4 (197o): 6o4-613

65. TRABER, D. L., WILSON, R. D., PRIANO, L. L.: A Detailed Study of the Cardiopulmonary Response to Ketamine and Its Blockade by Atropine. Southern Medical Journal 63, 9 (1970): 1077-1081

66. VIRTUE, R. W., ALANIS, J. M., MORI, M., LAFARGUE, R. T., VOGEL, J. H. K., METCALF, D. R.: An Anesthetic Agent: 2-Orthochlorophenyl, 2-Methylamino Cyclohexanone HCl (CI-581). Anesthesiology 28, 5 (1967): 823-833

67. WILSON, R. D., TRABER, D. L., McCOY, N. R.: Cardiopulmonary Effects of CI-581 - The New Dissociative Anesthetic. Southern Medical Journal 61, (1968): 692-696

68. WIRTH, W. und HOFFMEISTER, F.: Pharmakologische Untersuchungen mit Propanidid. Anaesthesiologie u. Wiederbelebung 4, (1965): 17-47

69. WIRTH, J.: Anästhesiemethoden in der Praxis unter besonderer Berücksichtigung der Epontol-Kurznarkose. Medizinische Monatsschrift 11, (1969): 511-513

70. ZEGVELDT, C.: Allgemeine Erfahrungen mit Ketamine als Einleitungsnarkotikum. Anaesthesist 18, 1 (1969): 25

71. ZINDLER, M.: Allergic and Anaphylactic Reactions, Decrease in Blood Pressure. Acta Anaesth. Scand., Suppl. XVII (1965): 79-80

L e b e n s l a u f

Karin M a a s, geb. am 31. 7. 1947 in Saarbrücken

Vater: Gerd Heinrich Maas, Kaufmann

Mutter: Ellen Maas, geb. Blank

1953 - 1958	Besuch der Arnulfschule in Saarbrücken
1958 - 1966	Besuch des Mädchenrealgymnasiums in Saarbrücken
18. 1o. 1966	Abitur
1966 - 1973	Medizinstudium an der Universität des Saarlandes
29. 7. 1968	Vorphysikum
14. 4. 197o	Physikum
Herbst 1973	Staatsexamen in Homburg /Saar

L e b e n s l a u f

Hans-Joachim K l u c k, geb. am 3. 11. 1948 in Bonn

Vater: Dr. Hans-Werner Kluck, Dipl.-Kaufmann

Mutter: Charlotte Kluck, geb. Simon

von 1955 - 1959	Besuch der Rodenhof-Volksschule in Saarbrücken
von 1959 - 1967	Besuch des Städtischen Knabenreal-gymnasiums in Saarbrücken
Juli 1967	Abitur
Oktober 1967	Immatrikulation an der Universität des Saarlandes, Medizinische Fakultät
1969	Vorphysikum in Saarbrücken
1970	Physikum in Homburg /Saar
WS 70/71 - SS 73	6 klinische Semester in Homburg /Saar
Herbst 1973	Staatsexamen in Homburg /Saar

Herrn Professor Dr. med. G. Harbauer danken wir für die Überlassung des Themas, für seine stetige und intensive Betreuung, für die Bereitstellung der Versuchstiere, Laborräume und Geräte.

Allen Mitarbeitern der Abteilung für klinisch-experimentelle Chirurgie danken wir für ihre guten Ratschläge, für die sachkundige Mithilfe und für ihre stete Freundlichkeit.